

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-45156

(P2006-45156A)

(43) 公開日 平成18年2月16日 (2006. 2. 16)

(51) Int. Cl.

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 2

4 C O 5 0

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

4 C O 8 6

A 6 1 P 1/18 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 3/08 (2006. 01)

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/08

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-230770 (P2004-230770)

(22) 出願日 平成16年8月6日 (2004. 8. 6)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(74) 代理人 100121588

弁理士 五十部 徹

(72) 発明者 中平 博之

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号

住友製薬株式会社内

(72) 発明者 木村 英憲

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号

住友製薬株式会社内

(72) 発明者 方達 均

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号

住友製薬株式会社内

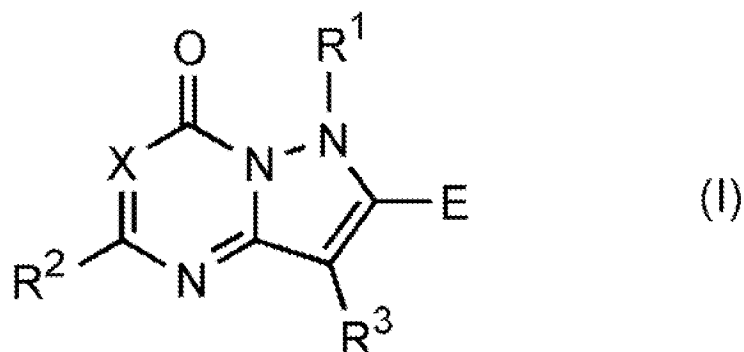
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合ピラゾール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 OPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物の提供。

【解決手段】 下記式 (I) で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。R<sup>2</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子等を表す。Xは、窒素原子等を表す。Eは、ハロゲン原子を有してもよい窒素含有複素環を表す。〕

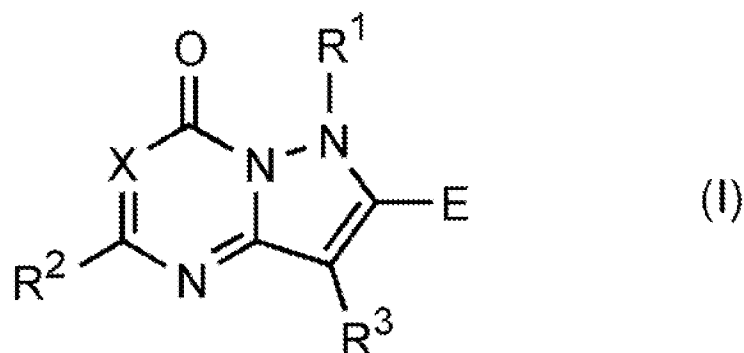
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



【式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表し；

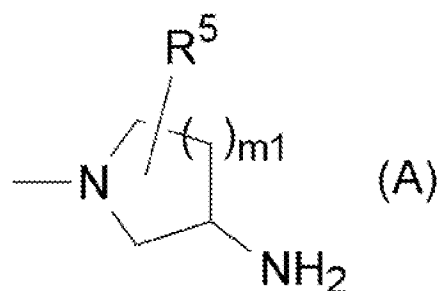
R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、または置換されてもよいカルバモイル基を表し；

Xは、窒素原子またはC (R<sup>4</sup>)を表し；

R<sup>4</sup>は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。

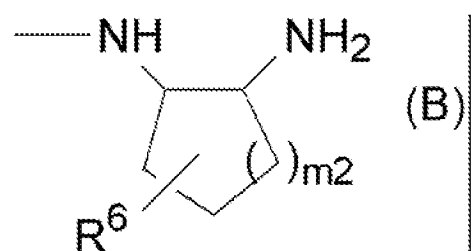
Eは、下記式 (A)、下記式 (B)、下記式 (C) または下記式 (D) のいずれかの基を表す。

【化2】



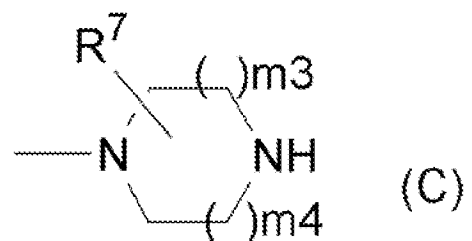
(式中、 $m1$ は0、1、2または3を表し、 $R^5$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^5$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもある。)、

【化3】



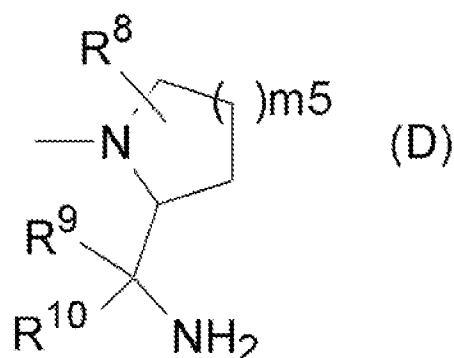
(式中、 $m2$ は0、1、2または3を表し、 $R^6$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^6$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもある。)、

【化4】



(式中、 $m3$ および $m4$ はそれぞれ独立して、0または1を表し、 $R^7$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^7$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもある。)、

【化5】

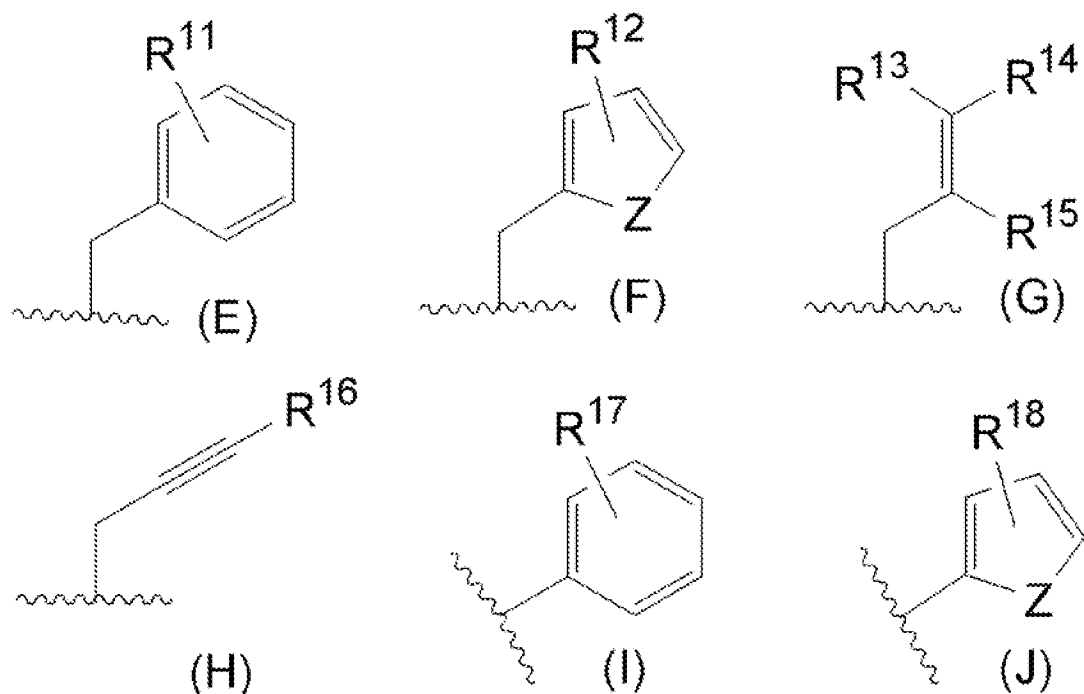


(式中、 $m5$ は1、2または3を表し、 $R^8$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^8$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもでき、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルを表すか、または $R^9$ および $R^{10}$ が一緒になって、隣接する炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表す。)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項2】

$R^1$ が下記式(E)、下記式(F)、下記式(G)、下記式(H)、下記式(I)または下記式(J)のいずれかの基である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【化6】



(式中、Zは、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{19})-$ を表し、

$R^{11}$ または $R^{17}$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、

を表すか、または2つのR<sup>13</sup>または2つのR<sup>17</sup>が一緒になってC<sub>1-8</sub>アルキレンジオキシ基を表し、

R<sup>13</sup>またはR<sup>14</sup>は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は、各々独立して、水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

R<sup>18</sup>は水素原子、メチル、またはエチルを表し、

pは0、1または2を表し、

R<sup>19</sup>は水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル、またはシクロブチルを表し、

R<sup>20</sup>は水素原子またはアルキル基を表す。) )

#### 【請求項3】

R<sup>2</sup>が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

#### 【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

#### 【請求項5】

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

本発明は、医薬として有用な新規な縮合ピラゾール誘導体に関する。より詳しくは、ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な縮合ピラゾール誘導体に関する。更にジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な縮合ピラゾール誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

##### 【背景技術】

##### 【0002】

DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド(PP)およびニューロペプチドY(NPY)等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド(GIP)および成長ホルモン分泌促進因子(GRF)等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている(非特許文献1)。

##### 【0003】

DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとし

て作用することが知られている(非特許文献2)。このDPP-IVによるGLP-1の血中における代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度が上昇する(非特許文献3)。GLP-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされる2型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に有効なDPP-IV阻害剤の開発が期待されている(非特許文献4)。

【0004】

種々のDPP-IV阻害剤が報告されており、例えば特許文献1では、ピペラジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献2および3では、ピペリジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献4では、2-アミノシクロヘキシルアミノ基を含むキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献5では、縮合イミダゾール誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献6では、プリン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献7では、キサンチン誘導体がホスホジエステラーゼV阻害剤として有効であることが報告されている。

【特許文献1】国際公開第02/02560号パンフレット

【特許文献2】国際公開第02/068420号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/004496号パンフレット

【特許文献4】国際公開第03/024965号パンフレット

【特許文献5】国際公開第03/104229号パンフレット

【特許文献6】国際公開第04/018469号パンフレット

【特許文献7】国際公開第02/024698号パンフレット

【非特許文献1】J.Langner and S. Ansorge編集 “Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease2”, Advances in Experimental Medicine and Biology Vol.477

【非特許文献2】L.B.Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol.318, p429-435, 1996

【非特許文献3】T.J.Kiefferら, Endocrinology, Vol.136, p3585-3596, 1995

【非特許文献4】R.A.Pedersonら, Diabetes Vol.47, p1253-1258, 1998

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の課題は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩(以下必要に応じて本発明化合物と略称することがある)が優れたDPP-IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

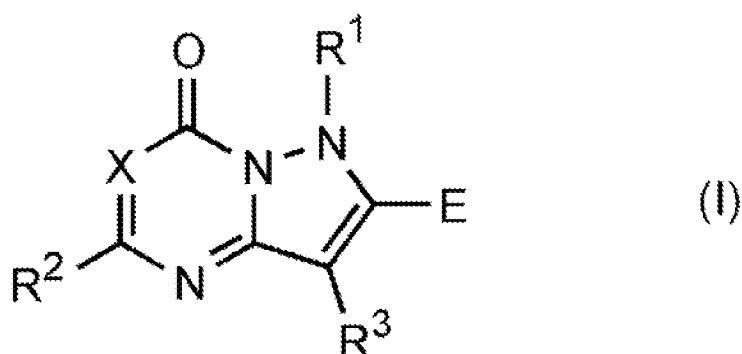
【0007】

すなわち、本発明は：

〔1〕 式(I)

【0008】

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアラールキルオキシ基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表し；

R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、または置換されてもよいカルバモイル基を表し；

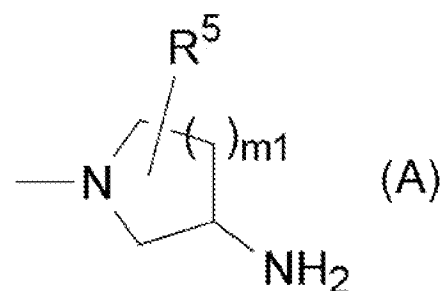
Xは、窒素原子またはC(R<sup>4</sup>)を表し；

R<sup>4</sup>は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。

Eは、下記式(A)、下記式(B)、下記式(C)または下記式(D)のいずれかの基を表す。

【0009】

【化2】

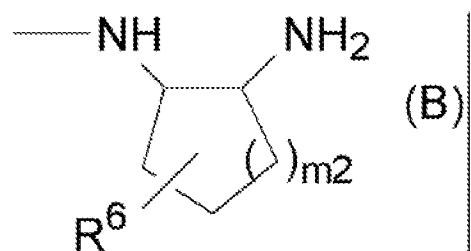


〔式中、m1は0、1、2または3を表し、R<sup>5</sup>は、存在しないか、1つまたは2つ存在

置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^6$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもある。）、

【0010】

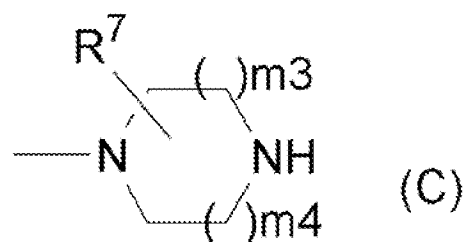
【化3】



（式中、 $m_2$ は0、1、2または3を表し、 $R^6$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^6$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもある。）、

【0011】

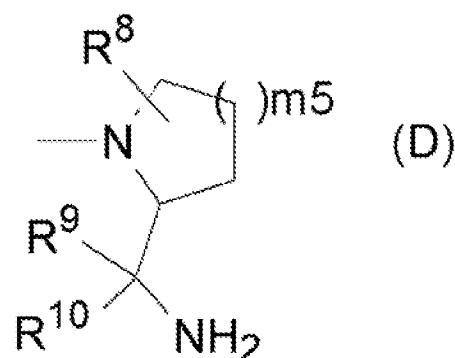
【化4】



（式中、 $m_3$ および $m_4$ はそれぞれ独立して、0または1を表し、 $R^7$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^7$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもある。）、

【0012】

【化5】

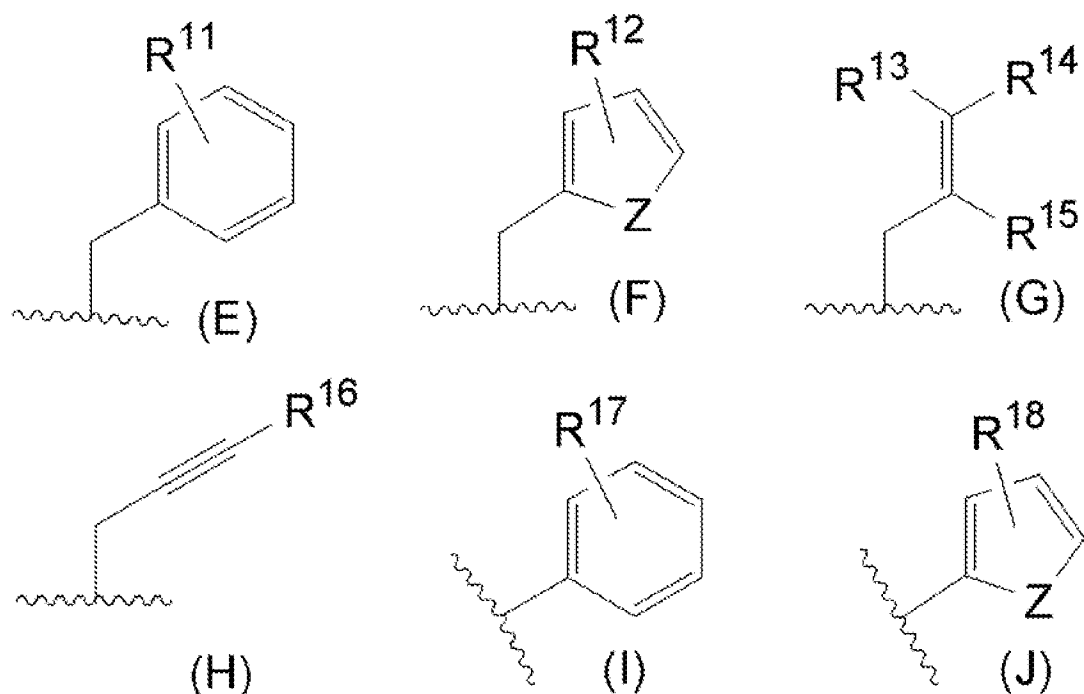


(式中、 $m$ は1、2または3を表し、 $R^9$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^9$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもでき、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルを表すか、または $R^9$ および $R^{10}$ が一緒になって、隣接する炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表す。)]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[2]  $R^1$ が下記式(E)、下記式(F)、下記式(G)、下記式(H)、下記式(I)または下記式(J)のいずれかの基である、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0013】

【化5】



(式中、 $Z$ は、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{19})-$ を表し、

$R^{11}$ または $R^{17}$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基を表すか、または2つの $R^{11}$ または2つの $R^{17}$ が一緒になって $C_{1-6}$ アルキレンジオキシ基を表し、

$R^{12}$ または $R^{18}$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

$R^{13}$ および $R^{14}$ は、各々独立して、水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

$R^{15}$ は水素原子、メチル、またはエチルを表し、

$p$ は0、1または2を表し、

$R^{16}$ は水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル、またはシクロブチルを表し、

$R^{19}$ は水素原子またはアルキル基を表す。)

〔3〕 R<sup>2</sup>が酸素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、〔1〕～〔2〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

〔4〕 〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、または

〔5〕 〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤に関する。

#### 【発明の効果】

##### 【0014】

本発明化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病治療薬として有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0015】

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。

##### 【0016】

「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。好ましくは、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルキニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニル等が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3から6のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。

##### 【0017】

「アリール基」としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

「アラルキル基」としては、例えばアルキレン鎖にアリール基が結合したもの等が挙げられる。具体的には、例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる。

「アルキレン鎖」としては、例えば、炭素数1から3個のアルキレン鎖等が挙げられ、

具体的には、例えば、メチレン、エチレン、またはトリメチレン等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし10員、単環または多環式の基等が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ナフチリジニルまたはジベンゾフラニル等が挙げられる。好ましくは、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含む5ないし6員の基等が挙げられ、具体的には、例えばビリジル、チエニルまたはフリルなどが挙げられる。

「ヘテロアリールアルキル基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

【0018】

「アルキルカルボニル基」としては、例えば炭素数2から4のアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル等が挙げられる。

「シクロアルキルカルボニル基」としては、炭素数4から11のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられる。具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、アダマンチルカルボニルまたはノルボルニルカルボニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数4から7のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、またはシクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アロイル基」としては、例えば、炭素数7から11のアロイル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

「ヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば炭素数2から5のアルコキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アリールオキシカルボニル基」としては、炭素数7から11のアリールオキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルオキシカルボニル、2-ナフトイルオキシカルボニルまたは1-ナフトイルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0019】

「アルコキシ基」としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

「シクロアルキルオキシ基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、例えば炭素数3から6のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフトイルオキシまたは2-ナフトイルオキシ等が挙げられる。

「アラルキルオキシ基」のアラルキル部分としては、前記のアラルキル基として例示したものが挙げられる。具体的には、例えば、ベンジルオキシまたは2-フェニルエチルオ

キシ等が挙げられる。

「ヘテロアリーールオキシ基」のヘテロアリーール部分としては、前記のヘテロアリーール基として例示したものが挙げられる。

【0020】

「アルキルチオ基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオまたはtert-ブチルチオ等が挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルまたはヘキシルスルフィニル等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニルまたはブチルスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニルまたはブチルスルホニル等が挙げられる。

「アリーールチオ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリーールチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。

「アリーールスルフィニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリーールスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニルまたは2-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

「アリーールスルホニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリーールスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルホニル、トシル、1-ナフチルスルホニルまたは2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

【0021】

「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子または硫黄原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環等が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキサチアゾリジニル、テトラヒドロフランニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。

【0022】

「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)カルボキシ基、(5)置換されてもよいシクロアルキル基、(6)置換されてもよいアリーール基、(7)置換されてもよい含窒素ヘテロアリーール基、(8)置換されてもよいアロイル基、(9)置換されてもよい含窒素ヘテロアリーールカルボニル基、(10)置換されてもよいアリーールアミノカルボニル基、(11)置換されてもよい含窒素ヘテロアリーールアミノカルボニル基、(12)置換されてもよいアリーールオキシ基、(13)置換されてもよいアリーールスルホニル基、(14)置換されてもよいアラールキルスルホニル基、(15)置換されてもよいアルコキシ基、(16)置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、(17)置換されてもよいアルコキシカルボ

ニル基、(18)置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、(19)置換されてもよいアミノ基、(20)置換されてもよいカルバモイル基、(21)アルキルスルホニル基、(22)置換されてもよいビニル基、(23)置換されてもよいエチニル基、(24)置換されてもよいアルケニルオキシ基、または(25)置換されてもよいアルキニルオキシ基等が挙げられる。

【0023】

ここで上記(1)～(25)について詳細に説明する。

【0024】

上記(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基としては、例えばアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基またはフッ素原子等が挙げられる。

上記(6)「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば

- (a)水酸基、
- (b)ハロゲン原子、
- (c)アルキル基、
- (d)シクロアルキル基、
- (e)アルコキシ基、
- (f)シクロアルキルオキシ基、
- (g)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基（例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。）、
- (h)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、
- (i)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基：
  - (aa)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、
  - (bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。）、
  - (cc)ハロゲン原子、
  - (j)シアノ基、
  - (k)カルボキシ基、
  - (l)アルコキシカルボニル基、
  - (m)アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基（例えばカルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、
  - (n)アルキルスルホニル基、

(g)メチレンジオキシ、  
 (p)エチレンジオキシ、  
 または(q)フェニルオキシ等が挙げられる。

【0025】

上記(7)「置換されてもよい含窒素ヘテロアリアル基」における含窒素ヘテロアリアルとしては、例えば、窒素原子を1から2を有する5から10員環の基等が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ビリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1,2-a]ビリジル、ナフチリジニル、キノキサリニル、2-キノリノニルまたは2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル等が挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリアル基」における置換基としては、例えば、

(a)水酸基、  
 (b)ハロゲン原子、  
 (c)アルキル基、  
 (d)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2,2-ジフルオロエチル、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、  
 (e)アルコキシ基、  
 (f)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2,2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、  
 (g)シアノ基、  
 (h)カルボキシ基、  
 (i)アルコキシカルボニル基、  
 (j)アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、  
 (k)アリアル基、  
 または(l)アミノ基等が挙げられる。

【0026】

上記(8)「置換されてもよいアロイル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリアル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(9)「置換されてもよい含窒素ヘテロアリアルカルボニル基」における置換基としては、前記(7)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリアル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(10)「置換されてもよいアリアルアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリアル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(11)「置換されてもよい含窒素ヘテロアリアルアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(7)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリアル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(12)「置換されてもよいアリアルオキシ基」および(13)「置換されてもよいアリアルスルホニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいア

リール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(14)「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」のアラルキル部分としては、前述のアラルキル基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」の置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0027】

上記(15)「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えば、

- (a) 水酸基、
  - (b) カルボキシ基、
  - (c) アルキル基、
  - (d) アルコキシ基、
  - (e) アルキルカルボニルオキシ基（例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシまたはtert-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。）、
  - (f) アルコキシカルボニル基、
  - (g) アルキル基で置換されたアミノ基、
  - (h) アルキル基で置換されたカルバモイル基、
  - (i) アルキル基で置換されたスルファモイル基、
  - (j) アルキル基で置換されたウレイド基、
  - (k) アルコキシカルボニルオキシ基（例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、2-プロポキシカルボニルオキシまたはtert-ブチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、
  - (l) シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば、シクロペンチルオキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシまたはシクロヘプチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、
  - (m) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基（例えば、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2-イソプロポキシフェニル、3-イソプロポキシフェニル等が挙げられる。）、
  - (n) 5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル、
  - (o) 5-オキソ-2-テトラヒドロフラニル、
  - (p) 1, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラニル、
  - (q) テトラヒドロフラニル、
  - (r) 含窒素飽和ヘテロ環基、
  - (s) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、
  - (t) シクロアルキル基、
  - (u) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたシクロアルキル基（例えば、2-フルオロシクロプロピル、2-メトキシシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルまたは3-メトキシシクロブチル等が挙げられる。）、
- または(v) ハロゲン原子等が挙げられる。

【0028】

上記(16)「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」および(17)「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記(15)の「置換されてもよ

いアルコキシ基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

上記(18)「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0029】

上記(19)「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば

- (a) アルキル基、
- (b) アルキルカルボニル基、
- (c) アロイル基、
- (d) アルキルスルホニル基、
- (e) アリールスルホニル基、
- (f) 置換されてもよいアリール基（置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等が挙げられる。）、
- (g) アルコキシカルボニルメチル（該メチル炭素原子は、1または2つのアルキル基で置換されてもよく、当該メチル炭素原子上の2つのアルキル基が結合して、当該メチル炭素原子と共にシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルを形成してもよい。）、または(h) アラルキル基等が挙げられる。

また、置換されてもよいアミノ基には、(i) イミドも挙げられる。

【0030】

上記(20)「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としては、例えばアルキル基等が挙げられる。また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン（該ピロリジンはさらに水酸基で置換されていてもよい。）、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または、ピペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、メチル、エチルで置換されていてもよい）等の、炭素、窒素、酸素を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよい。

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、メチルプロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロプロピルメチルカルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはモルホリノカルボニル等が挙げられる。

【0031】

上記(22)「置換されてもよいビニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルキル基等が挙げられる。

置換されたビニル基の具体例としては、例えば1-プロピレン、2-メチル-1-プロピレンまたは2-クロロ-1-プロピレン等が挙げられる。

上記(23)「置換されてもよいエチニル基」の置換基としては、例えば、アルキル基またはシクロアルキル基等が挙げられる。

置換されたエチニル基の具体例としては、例えばエチリジン、プロピリジン、2-シクロプロピル-1-エチリジン等が挙げられる。

上記(24)「置換されてもよいアルケニルオキシ基」および(25)「置換されてもよいアルキニルオキシ基」の置換基としては、後述する「置換されてもよいアルケニル基」または「置換されてもよいアルキニル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0032】

「置換されてもよいアルキルチオ基」、「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」、および「置換されてもよいアルキルスルホニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0033】

「置換されてもよいアルケニル基」または「置換されてもよいアルキニル基」の置換基としては、

- (1) 水酸基、
  - (2) ハロゲン原子、
  - (3) アルキル基、
  - (4) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトシエチル、エトシエチル、メトキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。）、
  - (5) アルコキシ基、
  - (6) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、
  - (7) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基またはアロイル基：
    - (aa) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、
    - (bb) ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。）、
    - (cc) ハロゲン原子、
  - (8) シアノ基、
  - (9) カルボキシ基、
  - (10) アルコキシカルボニル基、
  - (11) アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、
  - (12) アルキルスルホニル基、
- または(13) フェニルオキシ等が挙げられる。

【0034】

「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0035】

「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) アルキル基、
- (4) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル

ル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトシキエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。)、

(5) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基:

(aa)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。)、

(cc)ハロゲン原子、

(6) シアノ基、

(7) カルボキシ基、

(8) ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシカルボニル、ジフルオロメトキシカルボニル、2, 2-ジフルオロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(9) アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(10) アルキルスルホニル基、

(11) メチレンジオキシ、

(12) エチレンジオキシ、

(13) 置換されてもよいフェニルオキシ基(置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基等が挙げられる。)、

(14) 含窒素飽和ヘテロ環基(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリルまたはピペラジニル(該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはプロピルで置換されてもよい)等が挙げられる。)、

(15) 水酸基、オキソ基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチルまたはイオプロポキシカルボニルメチル等が挙げられる。)、アルキル基、フルオロアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルまたはパーフルオロエチル等が挙げられる。)、アルコシアルキル基(例えば、メトキシメチル、エトキシメチルまたはイソプロポキシメチル等が挙げられる)、シクロアルキルオキシアルキル基(例えば、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチルまたはシクロブチルオキシ等が挙げられる)、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいシクロアルキルオキシ基(例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、3-カルボキシシクロブチルオキシ、3-メトキシカルボニルシクロブチルオキシ、3-エトキシカルボニルブチルオキシ、2-メチルシクロプロピルオキシ、2-フルオロシクロプロピルオキシ、3-メトキシシクロブチルオキシ、3-フルオロシクロブチルオキシ、3, 3-ジフルオロシクロブチルオキシ、または3-(2-フルオロエチル)シクロブチルオキシ等が挙げられる。)

(16) 水酸基、オキソ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよい含酸素ヘテロ環基(例えば、酸素原子を有する5から6員環の飽和ヘテロ環基等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフランまたはテトラヒドロピラニルなどが挙げられる。置換基としては、例えばハロゲン原子、オキソ基またはアルコキシ基等が挙げられる。)、またはハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、2-ヒドロキシ、エトキシ、カルボキシメトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、イソプロポキシメトキシ、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、または1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ等が挙げられる。)

(18) ハロゲン原子で置換されてもよいアルケニル基(例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。)、

(19) アルキル基で置換されてもよいアミノ基 (例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノまたはジエチルアミノ等が挙げられる。)、

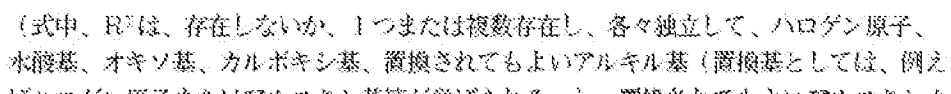
(21) アルキルカルボニルオキシ基(例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシまたはイソプロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。)

(22) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルシクロブチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。)、

(22) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基(例えば、シクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニルまたはシクロペンチルカルボニル等が挙げられる。)

(23) 下記式 (T1) ~ (T8) で表される基:

[167]



ルボニル基（置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。）、「置換されてもよいアルコキシ基」（置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。）、置換されてもよいカルボニル基（置換基としては、例えばアルキル基等が挙げられる。）もしくは飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基（飽和ヘテロ環基としては、例えば、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロジオキソチオピラニル、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、またはチアゾリジン等が挙げられる。）を表すか、または2つのR<sup>1</sup>が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはプテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することでもできる。）を表す。

【0037】

「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいアリールスルフィニル基」、および「置換されてもよいアリールスルホニル基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0038】

「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基等が挙げられる。

【0039】

「置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。

【0040】

「置換されてもよいアルコキシ基」および「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(15)「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0041】

「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0042】

「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(19)「置換されてもよいアミノ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0043】

「置換されてもよいカルボニル基」の置換基としては、例えば、

(1) アルキル基、

または(2)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいアリール基が挙げられる。

(aa)ハロゲン原子

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシが挙げられる。）

(cc)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-（フルオロメチル）エチルまたは1-（ジフルオロメチル）-2, 2-ジフルオロエチルが挙げられる。）

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、フェニルカルバモイルまたはフェニルメチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはビペラジン（該ビペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチル、プロピルで置換されてもよい）等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい5から7員の脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、例えばピロリジノカルバモイル、ビペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

【0044】

「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子、
  - (2) アルキル基、
  - (3) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、
  - (4) アルコキシ基、
  - (5) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、
  - (6) シアノ基、
- または(7) オキソ基等が挙げられる。

【0045】

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ または $R^8$ が2個存在するときは同一または異なる炭素上にあってよい。

【0046】

2つの $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ または $R^8$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環を形成することという。

2つの $R^7$ が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはプテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環を形成することという。

【0047】

「ハロアルコキシ基」としては、例えばハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。

【0048】

「ハロアルキル基」としては、例えばハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルまたはパーフルオロエチル等が挙げられる。

【0049】

「 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基」としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキ

シまたはトリメチレンジオキシ等が挙げられる。

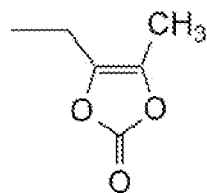
【0050】

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明化合物(1)を再生することができるもの、具体的には、例えば式(1)で表される化合物のアミノ基が、 $\text{—NHQ}$ に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、Qは、以下の意義を有する。

(1)

【0051】

【化8】



(2)  $\text{—COR}^{20}$

(3)  $\text{—COO—CR}^{21}(\text{R}^{22})\text{—OCOR}^{23}$

(4)  $\text{—COOR}^{24}$

〔式中、 $\text{R}^{20}$ は水素原子、アルキル基、または置換されてもよいアリール基を表す。 $\text{R}^{21}$ および $\text{R}^{22}$ は、各々独立して、水素原子またはアルキル基を表す。 $\text{R}^{23}$ は水素原子、アルキル基、アリール基またはベンジル基を表す。 $\text{R}^{24}$ は、アルキル基またはベンジル基を表す。〕

好ましいQとしては、(1)の基または(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、 $\text{R}^{21}$ が水素原子であり、 $\text{R}^{22}$ が水素原子、メチルまたはエチルであり、 $\text{R}^{23}$ が水素原子、メチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、常法に従って製造することができる(例えばJ. Med. Chem. 35, 4727 (1992), WO 01/40180等)。また、プロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発 第7巻 分子設計」第163頁から第198頁に記載されているような、生理的条件で元の化合物に変化するものであってもよい。

【0052】

「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸塩またはアスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

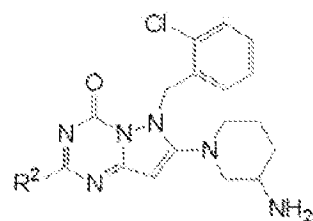
【0053】

また、本発明には、式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩が含まれる。また、これらの水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明は、本発明化合物(1)のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

次に本発明の化合物を例示するが、本発明化合物はこれらに限定されない。

【0054】

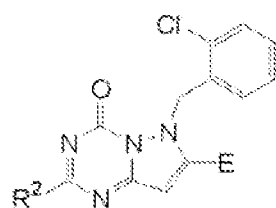
【化9】



化合物 番号	R <sup>2</sup>	化合物 番号	R <sup>2</sup>	化合物 番号	R <sup>2</sup>
1	CN	14	OEt	25	
2	CO <sub>2</sub> H	15		26	
3	CO <sub>2</sub> Et	16		27	
4	CO <sub>2</sub> Me	17		29	
5	CF <sub>3</sub>	18		30	
6	NEt <sub>2</sub>	19		31	
7		20		32	
8		21		33	
9		22		34	
10		23			
11		24			
12					
13					

【0055】

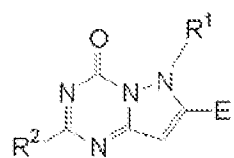
【化19】



化合物番号	R <sup>2</sup>	E	化合物番号	R <sup>2</sup>	E
35			43		
36			44		
37			45		
38			46		
39			47		
40			48		
41			49		
42			50		

【0056】

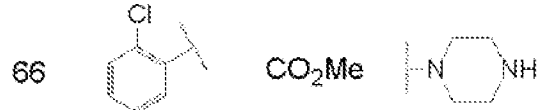
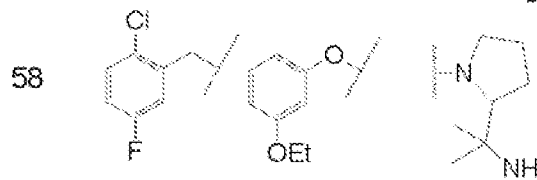
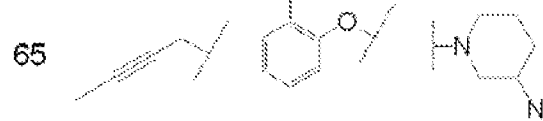
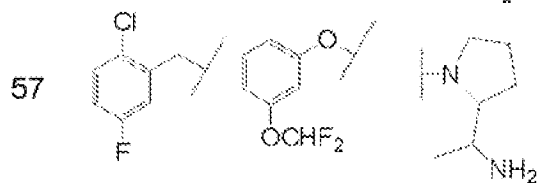
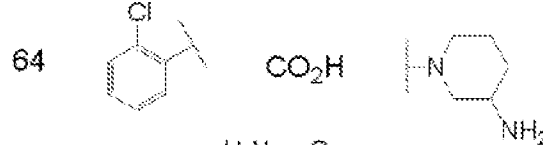
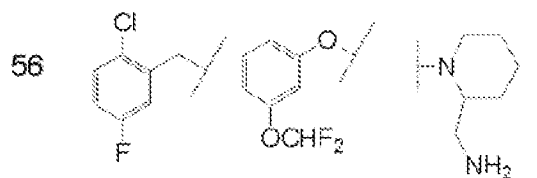
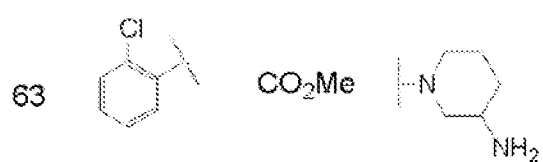
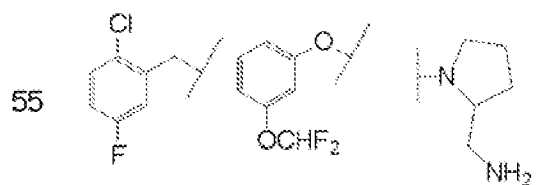
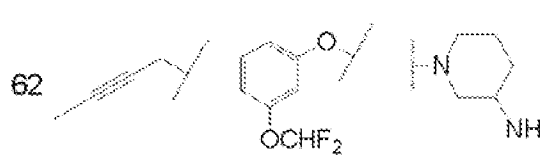
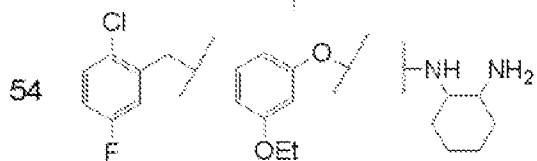
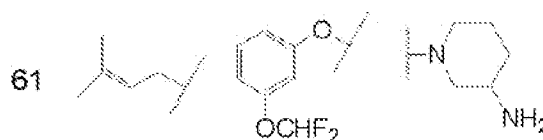
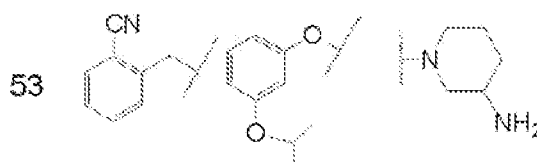
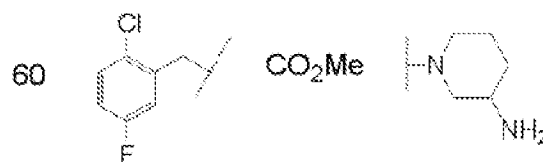
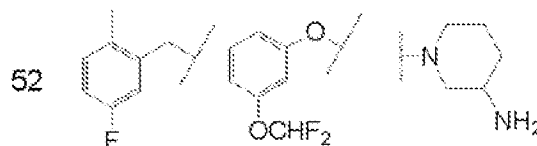
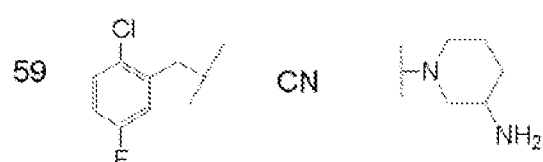
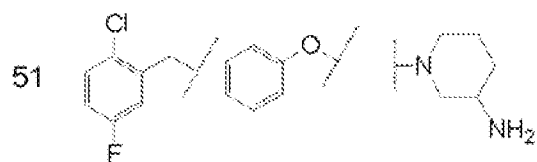
【化11】

化合物  
番号R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>

E

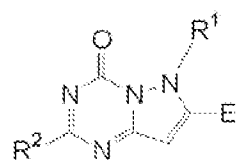
化合物  
番号R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>

E



【0057】

【化12】

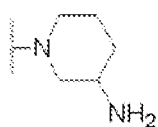
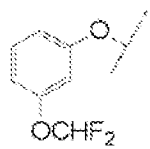
化合物  
番号 $R^1$  $R^2$ 

E

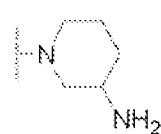
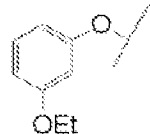
化合物  
番号 $R^1$  $R^2$ 

E

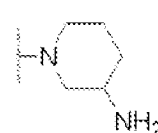
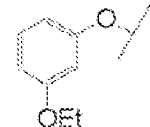
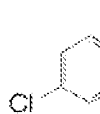
67



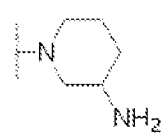
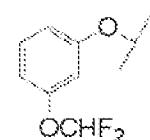
75



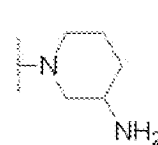
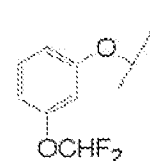
68



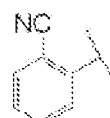
76



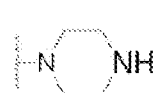
69



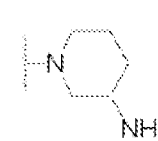
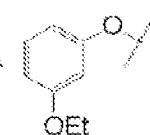
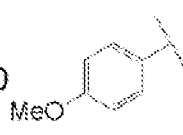
77



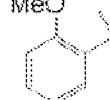
CN



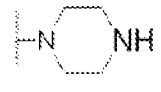
70



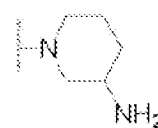
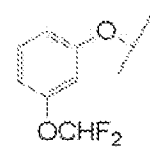
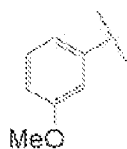
78



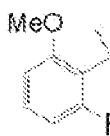
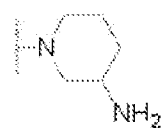
CN



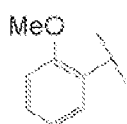
71



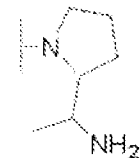
79

CO<sub>2</sub>Et

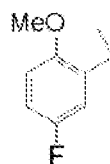
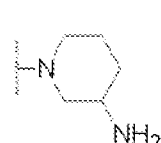
72



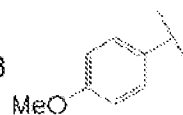
CN



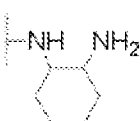
80

CO<sub>2</sub>Et

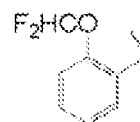
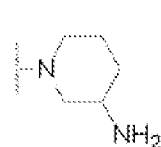
73



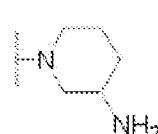
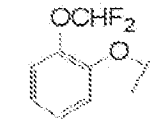
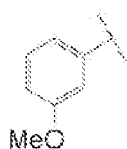
CN



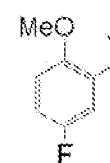
81

CO<sub>2</sub>Et

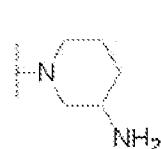
74



82

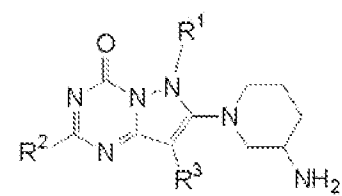
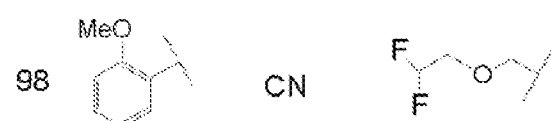
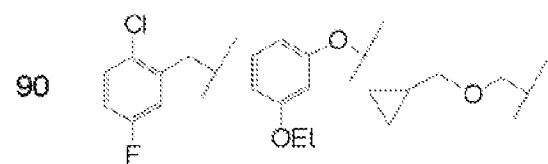
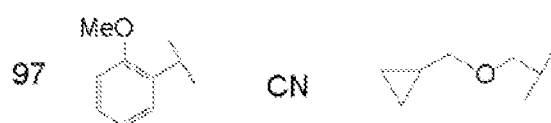
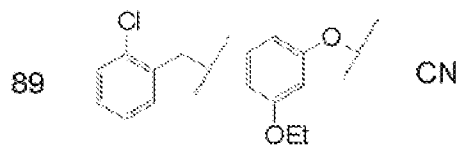
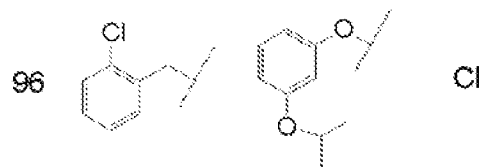
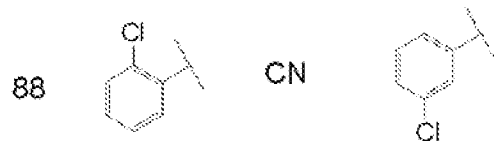
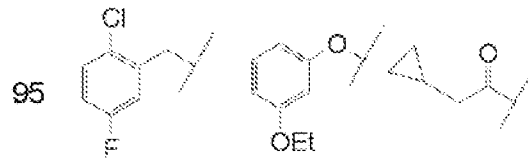
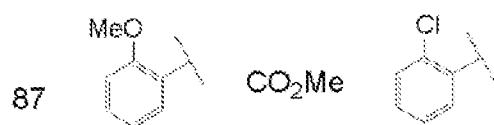
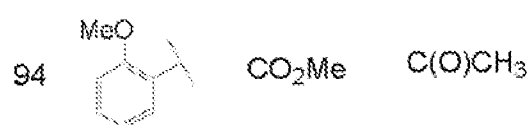
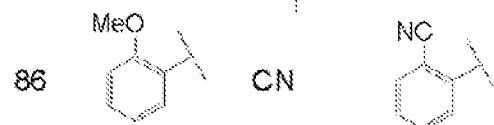
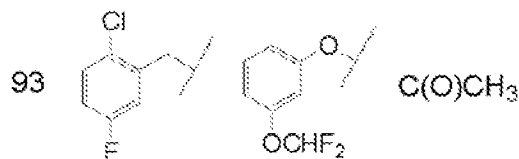
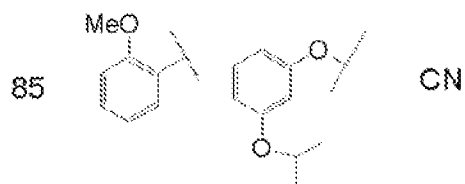
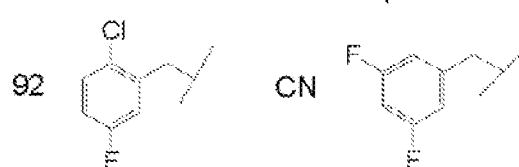
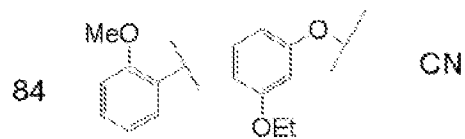
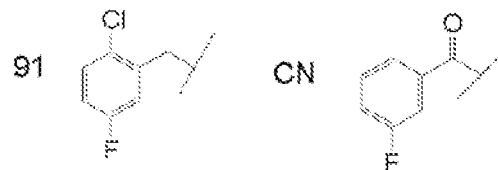
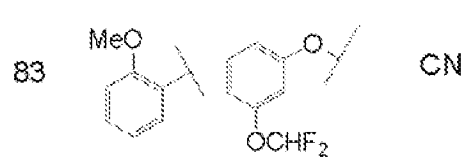


CN



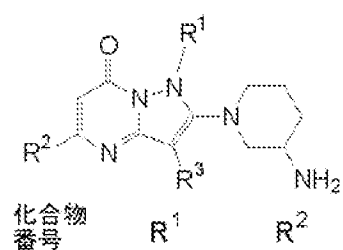
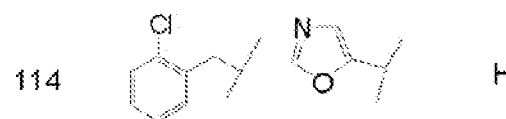
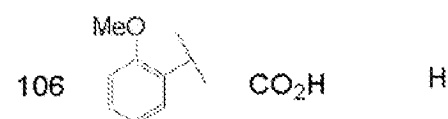
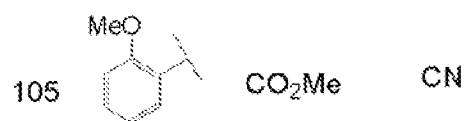
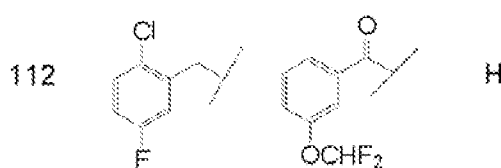
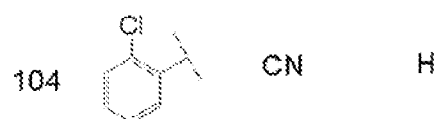
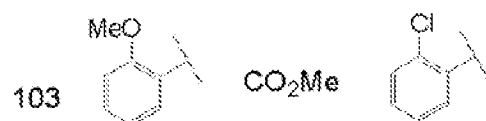
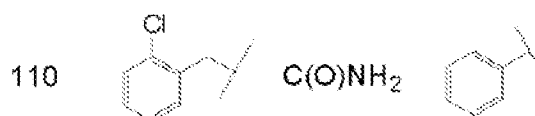
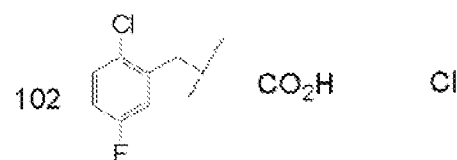
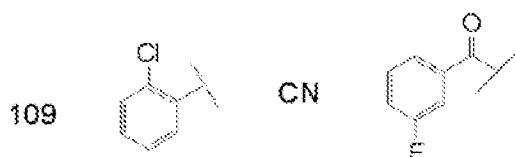
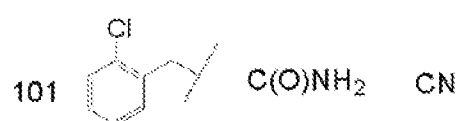
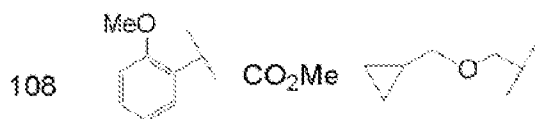
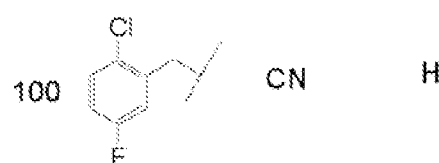
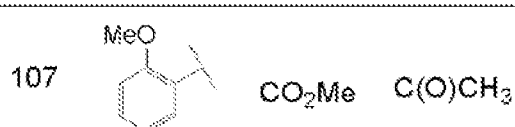
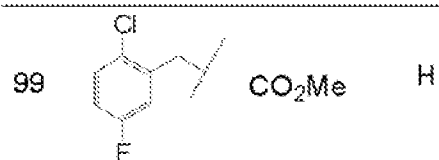
【0058】

【化13】

化合物  
番号R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>化合物  
番号R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

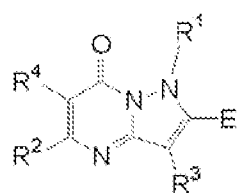
【0059】

【化14】

化合物  
番号 $R^1$  $R^2$  $R^3$ 化合物  
番号 $R^1$  $R^2$  $R^3$ 

【0060】

【化15】

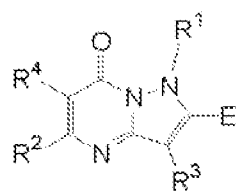
化合物  
番号R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>

E

115		CF <sub>3</sub>	H		
116		CN	H		
117		CN	H		
118		CN	H		
119		CF <sub>3</sub>	CN		
120		CF <sub>3</sub>	H		
121		CO <sub>2</sub> Me	H		
122		CF <sub>3</sub>	CN		
123		CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>		

【0061】

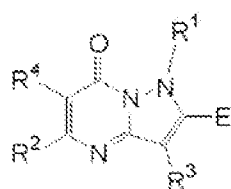
【化15】



化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	E
124		CF <sub>3</sub>	H		
125		CN	H		
126		CN	H		
127		CN	H		
128		CF <sub>3</sub>	CN		
129		CF <sub>3</sub>	CN		
130		CO <sub>2</sub> Me	H		
131		CF <sub>3</sub>	CN		
132		CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>		

【0062】

【化17】

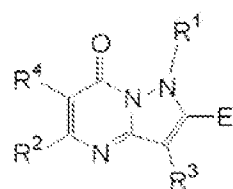
化合物  
番号R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>

E

133		CF <sub>3</sub>			
134		CN			
135		CN		CH <sub>3</sub>	
136		CN		CH <sub>3</sub>	
137		CF <sub>3</sub>			
138		CN		CH <sub>3</sub>	
139		CN		CH <sub>3</sub>	
140		CN		CH <sub>3</sub>	
141		CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	

【0063】

【化19】

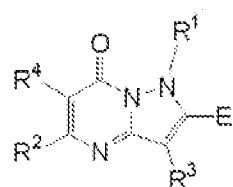
化合物  
番号R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>

E

142		CF <sub>3</sub>			
143		CN		CH <sub>3</sub>	
144		CN		CH <sub>3</sub>	
145		CN			
146		CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
147		CN			
148		CN			
149		CN		CH <sub>3</sub>	
150		CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	

【0064】

【化19】

化合物  
番号R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>

E

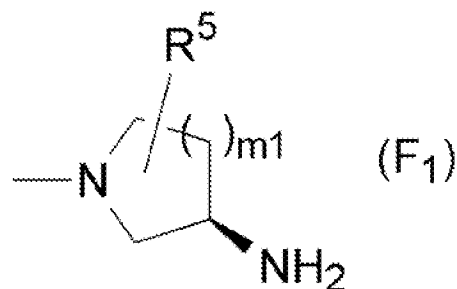
151		CH <sub>3</sub>			
152			C(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
153			H	CH <sub>3</sub>	
154			CN		
155			CN	CH <sub>3</sub>	
156		CH <sub>3</sub> C(O)			
157			H	CH <sub>3</sub>	
158			C(O)CH <sub>3</sub>		
159			CN	CH <sub>3</sub>	

【0065】

上記の化合物番号1～159の化合物において、項〔1〕記載のEに相当する部分が、無置換もしくは置換の3-アミノアゼチジン-1-イル基、無置換もしくは置換の3-アミノピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の3-アミノピペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の(3-アミノ)ヘキサヒドロアゼピン-1-イル基である場合は、3位アミノ基が下記式 (F<sub>1</sub>) で表される絶対配置を有する化合物が、より好ましい。

【0066】

【化20】



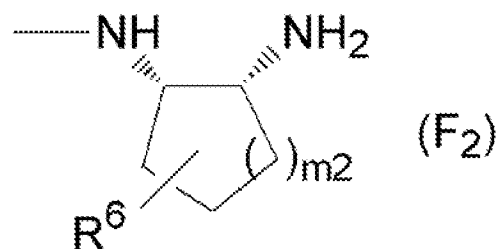
(式中、m1およびR<sup>5</sup>は項〔1〕記載と同義である。)

【0067】

上記の化合物番号1～159の化合物において、項〔1〕記載のEに相当する部分が、無置換もしくは置換の(2-アミノシクロアルキル)アミノ基である場合は、1位および2位アミノ基が下記式 (F<sub>2</sub>) で表される絶対配置を有する化合物が、より好ましい。

【0068】

【化21】



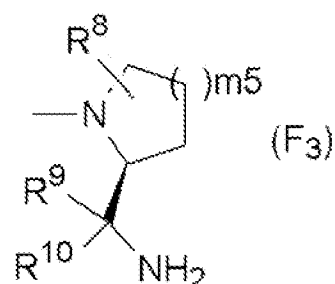
(式中、m2およびR<sup>6</sup>は項〔1〕記載と同義である。)

【0069】

上記の化合物番号1～159の化合物において、項〔1〕記載のEに相当する部分が、無置換もしくは置換の2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の2-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の2-(アミノメチル)ヘキサヒドロアゼピン-1-イル基である場合は、1位および2位アミノ基が下記式 (F<sub>3</sub>) で表される絶対配置を有する化合物が、より好ましい。

【0070】

【化22】



(式中、m5、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>10</sup>は項〔1〕記載と同義である。)

【0071】

以下に、本発明における式 (I) で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記

載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

Boc : tert-ブトキシカルボニル基  
 Cbz : ベンジルオキシカルボニル基  
 TBS : tert-ブチルジメチルシリル基  
 Ph : フェニル基  
 Bn : ベンジル基  
 Et : エチル基  
 Me : メチル基

【0072】

式(1)で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

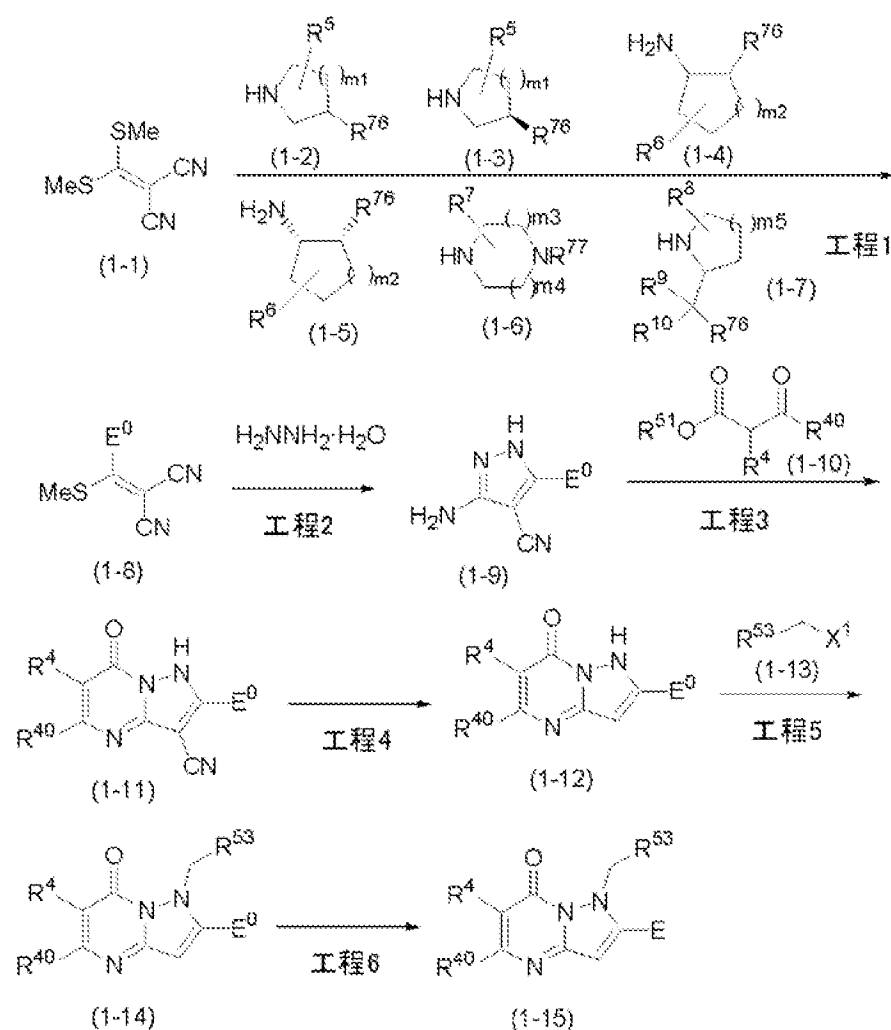
【0073】

製造法1

式(1)で表される化合物のうち、式(1-15)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0074】

【化23】



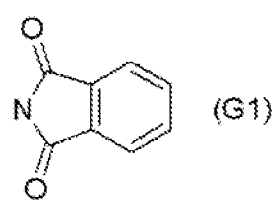
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{m}1$ 、 $\text{m}2$ 、 $\text{m}3$ 、 $\text{m}4$ 、 $\text{m}5$ およびEは、項「1」記載と同義であり、 $\text{R}^{16}$ は、水素原子、「置換されてもよいアルキル基」。

「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアルキニル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアラールキル基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」または「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」を表す。R<sup>16</sup>は、「置換されてもよいアルキル基」を表す。X<sup>1</sup>は、置換基(例えば、

臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはp-トルエンスルホニルオキシ等)を表し、 $R^{78}$ は、 $N=C(Ph)_2$ 、 $NHBoc$ 、 $NHCbz$ または下記式(G1)

【0975】

【化24】



を表し、 $R^{79}$ は、 $Boc$ または $Cbz$ を表し、 $E^9$ は、Eにおける1級アミノ基または2級アミノ基が保護された状態を表し、 $CH_2R^{80}$ は、項[2]記載の式(E)、式(F)、式(G)または式(H)を表す。]

### 1) 工程1

化合物(1-8)は、化合物(1-1)と、化合物(1-2)、化合物(1-3)、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)または化合物(1-7)から1つ選択される化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、または水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-1)に対し通常1~5当量の範囲から選択される。化合物(1-2)、化合物(1-3)、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)または化合物(1-7)の使用量としては、化合物(1-1)に対し通常1~2当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、または1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約120℃の範囲から選択することができる。化合物(1-2)は、後に述べる製造法5記載の方法によって、化合物(1-3)は、後に述べる製造法6記載の方法によって、化合物(1-5)は、後に述べる製造法7記載の方法によって、それぞれ製造することができる。化合物(1-6)は、市販の試薬を用いるか、文献(例えばSynthesis 391 (1994)、Org. Lett. 5, 1591 (2003)、Synthesis 1065 (1992)、Synlett 755 (2002)、J. Org. Chem. 56, 3063 (1991)、J. Org. Chem. 60, 4177 (1995)、およびJ. Org. Chem. 57, 6653 (1992)等)に記載の方法によって、製造することができる。化合物(1-7)は、文献(例えばJ. Org. Chem. 61, 6700 (1996)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、製造することができる。

### 2) 工程2

化合物(1-9)は、化合物(1-8)とヒドラジン-水合物を、不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。ヒドラジン-水合物の使用量としては、化合物(1-8)に対して、通常1~3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)、酢酸、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約120℃の範囲から選択される。

### 3) 工程3

化合物(1-11)は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-9)と化合物(1-10)を反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、N,N'-ジメチルアミノピリジンもしくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、または、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、水溶媒、酢酸もしくはプロピオン酸等の有機酸、メタノールもしくはエタノール等の

アルコール系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等のベンゼン系溶媒、または、ジクロロメタンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、またはこれらの混合溶媒であってもよい。反応温度としては、約20℃～約200℃の範囲から選択される。

式(1-10)の化合物は、市販品を用いるか、公知の方法で合成することができる。

#### 4) 工程4

化合物(1-12)は、不活性溶媒中、化合物(1-11)と酸を反応させることにより製造される。酸としては、例えば、塩酸または硫酸などの無機酸、または、酢酸またはプロピオン酸等の有機酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物(1-11)に対して、通常1当量～大過剰の範囲から選択され、溶媒として用いてもよい。不活性溶媒としては、例えば、水、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約180℃の範囲から選択される。本工程において、Eにおける1級アミノ基または2級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、Eにおける1級アミノ基または2級アミノ基を再び保護基(例えば、BocまたはCbz等)で保護された化合物(1-12)を製造することができる。

#### 5) 工程5

化合物(1-14)は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-12)と化合物(1-13)を反応させることにより製造することができる(例えば、J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 13, 1833 (1999)、およびJ. Med. Chem. 38, 3838 (1995) 等参照)。化合物(1-13)の使用量としては、化合物(1-12)に対して通常1～3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)または水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-12)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N, N-ジメチルホルムアミド、またはジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約180℃の範囲から選択することができる。

また、化合物(1-14)の製造において、一般にC<sub>H</sub><sub>2</sub>R<sup>3</sup>基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

#### 6) 工程6

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(1-14)から化合物(1-15)を製造することができる。

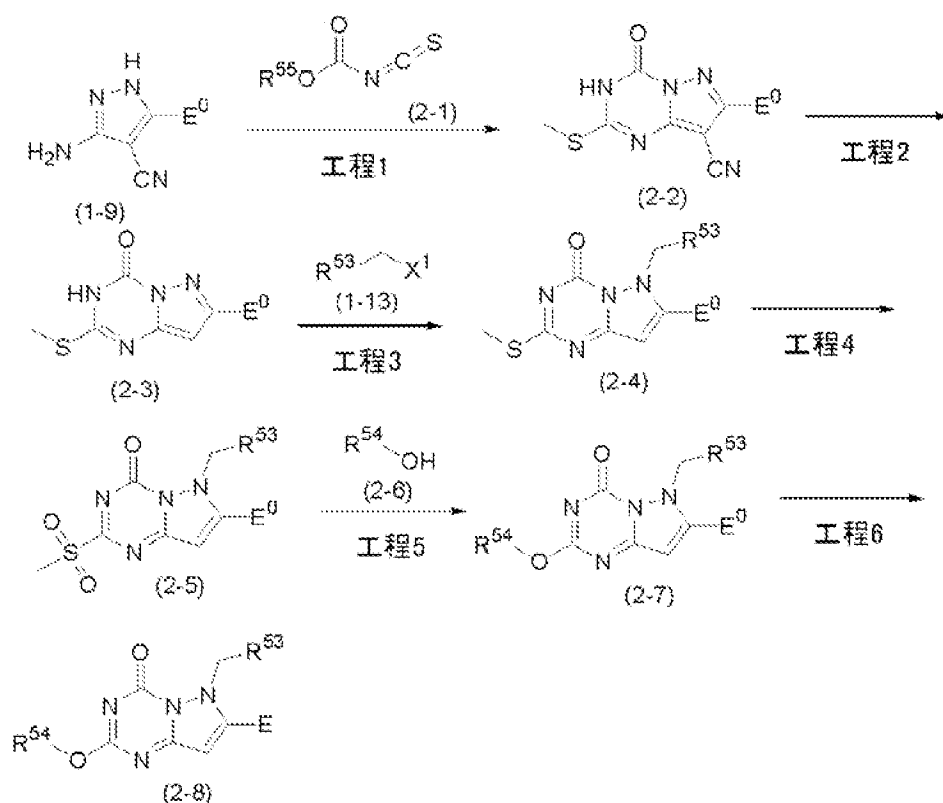
【0076】

#### 製造法2

式(I)で表される化合物のうち、式(2-8)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0077】

【化25】



【式中、Eは、項〔1〕記載と同義であり、OR<sup>55</sup>は、項〔1〕記載のR<sup>5</sup>における、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」または「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」で表される基を表し、E<sup>0</sup>、X<sup>1</sup>およびCH<sub>2</sub>R<sup>53</sup>は、製造法1記載と同義であり、R<sup>55</sup>は、「アルキル基」を表す。】

#### 1) 工程1

化合物(2-2)は、化合物(1-9)と化合物(2-1)を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、または水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-9)に対し通常1〜5当量の範囲から選択される。化合物(2-1)の使用量としては、化合物(1-9)に対し通常1〜2当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、または2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃〜約120℃の範囲から選択することができる。

【0078】

#### 2) 工程2

製造法1記載の工程4と同様な方法によって、化合物(2-2)から化合物(2-3)を製造することができる。

【0079】

#### 3) 工程3

製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(2-3)から化合物(2-4)を製造することができる。

#### 4) 工程4

工程4として、下記の製造法(A)および製造法(B)を用いることができる。  
 製造法(A): 化合物(2-5)は、化合物(2-4)を、不活性溶媒中、タングステン酸ナトリウムおよび過酸化水素水の混合物と反応させることにより、製造することができ

る。不活性溶媒としては、例えば、水、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、有機酸(酢酸またはプロピオン酸等)またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、通常アルコール系溶媒と有機酸の混合溶媒が用いられる。タングステン酸ナトリウムの使用量としては、化合物(2-4)に対して通常1〜5当量の範囲から選択される。過酸化水素水(通常は30%水溶液)の使用量としては、化合物(2-4)に対して通常5〜100当量の範囲から選択される。反応温度としては、約10℃〜約60℃の範囲から選択することができる。

製造法(B): 化合物(2-5)は、化合物(2-4)を、不活性溶媒中、オキソン(登録商標、アルドリッチ)と反応させることにより、製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、水またはアルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)等が挙げられる。オキソン(登録商標、アルドリッチ)の使用量としては、化合物(2-4)に対して通常1〜20当量の範囲から選択される。反応温度としては、約10℃〜約60℃の範囲から選択することができる。

#### 5) 工程5

化合物(2-7)は、不活性溶媒中、化合物(2-5)および塩基と反応させた化合物(2-6)を反応させることによって製造することができる。塩基としては、例えば、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシドまたは水素化ナトリウム等が挙げられ、好適には水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(2-6)に対し通常1〜5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃〜約50℃の範囲から選択することができる。

#### 6) 工程6

製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(2-7)から化合物(2-8)を製造することができる。

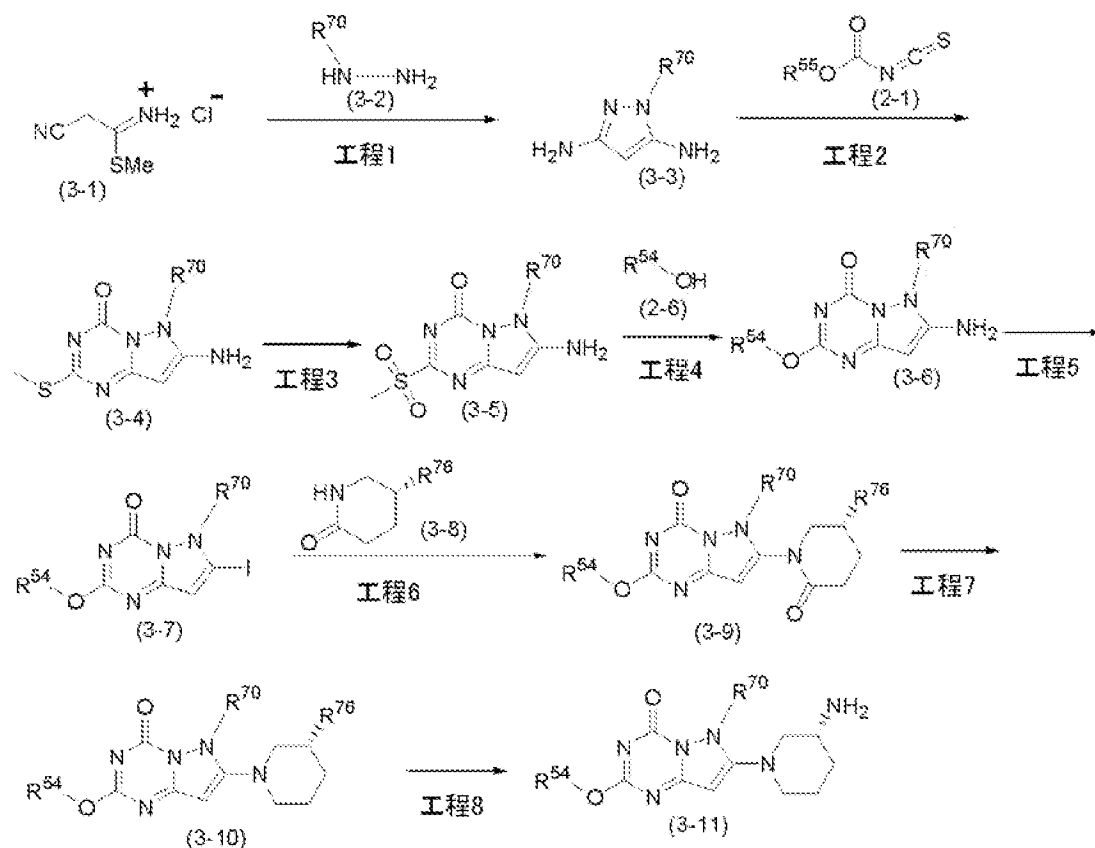
【0080】

#### 製造法3

式(1)で表される化合物のうち、式(3-11)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0081】

【化25】



〔式中、 $R^{70}$ は、項〔2〕記載の式(E)、式(F)、式(G)、式(H)、式(I)または式(J)を表し、 $R^{70}$ は、製造法1記載と同義であり、 $R^{54}$ および $R^{55}$ は、製造法2記載と同義である。〕

#### 1) 工程1

文献(例えばSynthesis 813 (1988)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-1)から化合物(3-3)を製造することができる。化合物(3-1)は、文献(例えばSynthesis 813 (1988)等)に記載された製造法により、製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法2記載の工程1と同様な方法によって、化合物(3-3)から化合物(3-4)を製造することができる。

#### 3) 工程3

製造法2記載の工程4と同様な方法によって、化合物(3-4)から化合物(3-5)を製造することができる。

#### 4) 工程4

製造法2記載の工程5と同様な方法によって、化合物(3-5)から化合物(3-6)を製造することができる。

#### 5) 工程5

文献(例えばTetrahedron 46, 7677 (1990)およびBioorganic Medicinal Chemistry 10, 3555(2002)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-6)から化合物(3-7)を製造することができる。

#### 6) 工程6

文献(例えばJ. Am. Chem. Soc. 124, 7421 (2002)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-7)から化合物(3-9)を製造することができる。

#### 7) 工程7

化合物(3-10)は、不活性溶媒中、化合物(3-9)とボラン錯体を反応させることによって製造することができる。ボラン錯体としては、例えば、ボラン-ジメチルスルフィド錯体またはボラン-テトラヒドロフラン錯体等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、または1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約-20℃〜約50℃の範囲から選択される。

#### 8) 工程8

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(3-10)から化合物(3-11)を製造することができる。

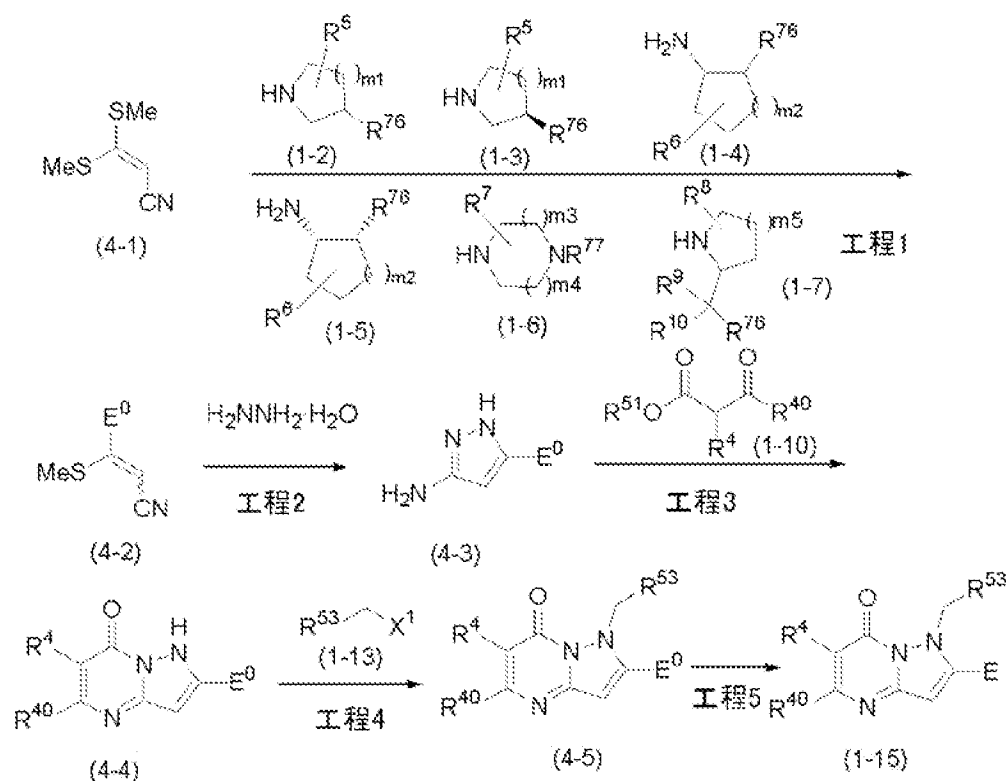
【0082】

#### 製造法4

式(1)で表される化合物のうち、式(1-15)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によっても製造される。

【0083】

【化27】



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{m}1$ 、 $\text{m}2$ 、 $\text{m}3$ 、 $\text{m}4$ 、 $\text{m}5$ およびEは、項「1」記載と同義であり、 $\text{R}^{76}$ 、 $\text{R}^{77}$ 、 $\text{E}^0$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^{40}$ 、 $\text{R}^{53}$ および $\text{CH}_2\text{R}^{53}$ は、製造法1記載と同義である。]

#### 1) 工程1

製造法1記載の工程1と同様な方法によって、化合物(4-1)から化合物(4-2)を製造することができる。化合物(4-1)は、文献(例えばSynthesis 249 (1964)等)に記載された製造法により、製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(4-2)から化合物(4-3)を製造することができる。

#### 3) 工程3

製造法1記載の工程3と同様な方法によって、化合物(4-3)から化合物(4-4)を製造することができる。

## 4) 工程4

製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(4-4)から化合物(4-5)を製造することができる。

## 5) 工程5

製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(4-5)から化合物(1-15)を製造することができる。

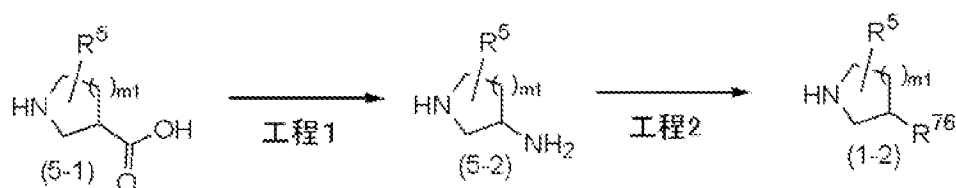
【0084】

## 製造法5

製造法1記載の式(1-2)で表される化合物は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0085】

【化28】



〔式中、 $R^5$ および $m1$ は、項〔1〕記載と同義であり、 $R^{76}$ は、製造法1記載と同義である。〕

## 1) 工程1

文献(例えばJ. Org. Chem. 58, 879 (1993)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(5-1)から化合物(5-2)を製造することができる。

## 2) 工程2

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(5-2)から化合物(1-2)を製造することができる。

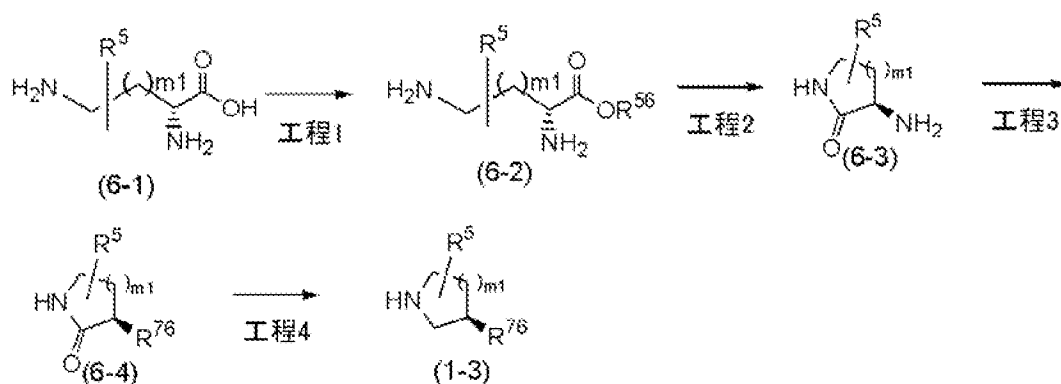
【0086】

## 製造法6

製造法1記載の化合物(1-3)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0087】

【化29】



〔式中、 $R^5$ および $m1$ は項〔1〕記載と同義であり、 $R^{76}$ は製造法1記載と同義であり、 $R^{56}$ は、アルキル基を表す。 $R^5$ は鎖上または環上のいずれの位置に置換していてもよい。〕

## 1) 工程1

化合物(6-2)は、例えば、アルキル基を、化合物(6-1)を、例えば、アルキル基を、

等と反応させることにより、製造することができる。アルコール系溶媒としては、メタノールまたはエタノール等が挙げられる。塩化チオニルの使用量としては、化合物(6-1)に対し通常2〜10当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-90℃〜約30℃の範囲から選択することができる。

## 2) 工程2

化合物(6-3)は、水溶媒中、化合物(6-2)を塩基と反応させることにより、製造することができる。塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、約30℃〜約100℃の範囲から選択することができる。

## 3) 工程3

文献(例えば「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)」など)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(6-3)から化合物(6-4)を製造することができる。

## 4) 工程4

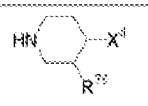
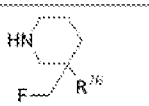
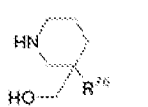
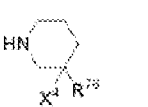
化合物(1-3)は、不活性溶媒中、化合物(6-4)を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、またはボラン錯体(ボラン-ジメチルスルフィド錯体またはボラン-テトラヒドロフラン錯体等)等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-20℃〜約60℃の範囲から選択される。

【0088】

化合物(1-2)の具体的な例として、化合物(1-2a)から化合物(1-2j)の合成例を以下に示す。化合物(1-2a)から化合物(1-2j)は、薬学上許容される塩を含む。

【0089】

【化30】

化合物	製造方法	化合物	製造方法
 (1-2a): $X^d = CH_3$ (1-2b): $X^d = CH_2CH_3$ (1-2c): $X^d = CH_2CH_2OH$ (1-2d): $X^d = CH_2CH_2F$ (1-2e): $X^d = H$	WO 02/48138 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)	 (1-2g)	化合物(1-2f)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 (1-2f)	J. Org. Chem. 44, 2732 (1979) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)	 (1-2h): $X^d = CH_3$ (1-2i): $X^d = CH_2CH_3$ (1-2j): $X^d = CH_2CH_2CH_3$	Arch. Pharm. 322, 499 (1989) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

[式中、 $R^{76}$ は、製造法1記載と同義である。]

【0090】











化合物(1-2e)の塩酸塩は、市販品を用いることもできる。また、化合物(1-2)は、置換DL-オルニチンから、公知の方法で合成することもできる。具体的には文献(例えば「Comprehensive Organic transformation», R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。

【0091】

化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3a)から化合物(1-3i)の合成例を以下に示す。化合物(1-3a)から化合物(1-3i)は、薬学上許容される塩を含む。

【0092】

【化31】

化合物	製造方法	化合物	製造方法
	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)		Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000) WO 00/26332 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)		特表2002-525325 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)		Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)		化合物(1-3h)を出発原料に、例えば J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 499 (1972), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
	Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)		

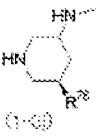
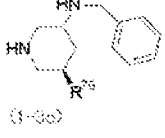
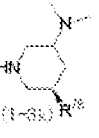
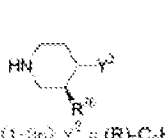

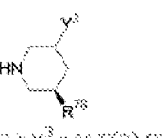
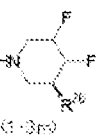
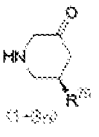
〔式中、R<sup>76</sup>は、製造法1記載と同義である。〕

【0093】

化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3j)から化合物(1-3v)の合成例を以下に示す。化合物(1-3j)から化合物(1-3v)は、薬学上許容される塩を含む。

【0094】

## 【化32】

化合物	製造方法	化合物	製造方法
 (1-3b)	化合物(R <sup>76</sup> がHである1-3b)を出発原料に、例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1991), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。	 (1-3c)	化合物(R <sup>76</sup> がHである1-3c)を出発原料に、例えば Tetrahedron Lett. 40, 5639(1999), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 (1-3d)	化合物(R <sup>76</sup> がHである1-3d)を出発原料に、例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1991), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。	 (1-3e) Y <sup>3</sup> = (R)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1-3e) Y <sup>3</sup> = (S)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	J. Med. Chem. 35, 833 (1992) "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3f)	化合物(1-3f)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3672 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。	 (1-3g) Y <sup>3</sup> = H-SEtOCH <sub>2</sub> (1-3g) Y <sup>3</sup> = H-FOCH <sub>2</sub> (1-3g) Y <sup>3</sup> = H-FOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (1-3g) Y <sup>3</sup> = N(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	化合物(R <sup>76</sup> がHである1-3g)を出発原料に、例えば "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
 (1-3h)	化合物(1-3h)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3672 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。	 (1-3i)	WO 02/068420 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3j)	化合物(1-3j)を出発原料に、例えば Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。		

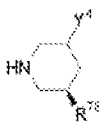
(式中、R<sup>76</sup>は、製造法1記載と同義である。)

## 【0095】

化合物(1-3)の具体的な例として、化合物(1-3w)から化合物(1-3dd)の合成例を以下に示す。化合物(1-3w)から化合物(1-3dd)は、薬学上許容される塩を含む。

## 【0096】

## 【化33】

化合物	製造方法
 (1-3n)	化合物(1-3n)を出発原料に、例えば "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 J. Org. Chem. 66, 3593 (2001), J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000), Tetrahedron Lett. 36, 5811 (1994), J. Org. Chem. 53, 5143 (1988), Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。

(式中、R<sup>76</sup>は、製造法1記載と同義である。)

## 【0097】

化合物(1-3)は、置換D-オルニチンから、公知の方法で合成することができる。具体的には、文献(例えば"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。

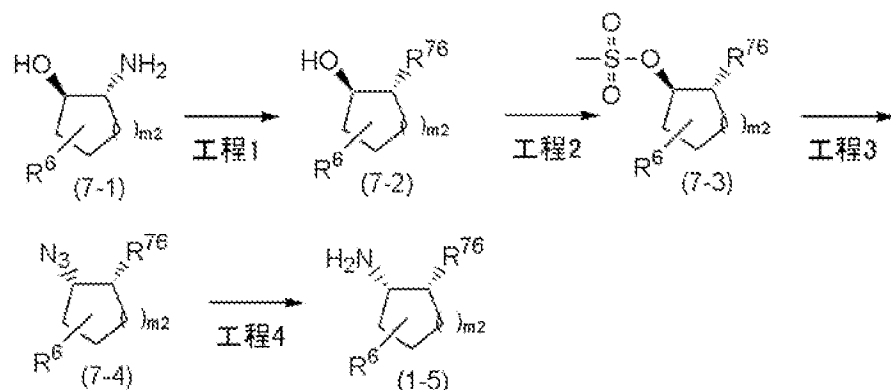
【0098】

製造法7

製造法1記載の化合物(1-5)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0099】

【化34】



【式中、R<sup>6</sup>およびm2は、項【1】記載と同義であり、R<sup>76</sup>は、製造法1記載と同義である。】

## 1) 工程1

文献(例えば「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)」など)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(7-1)から化合物(7-2)を製造することができる。化合物(7-1)は、文献(例えばJ. Org. Chem. 50, 4154 (1985)等)に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

## 2) 工程2~4

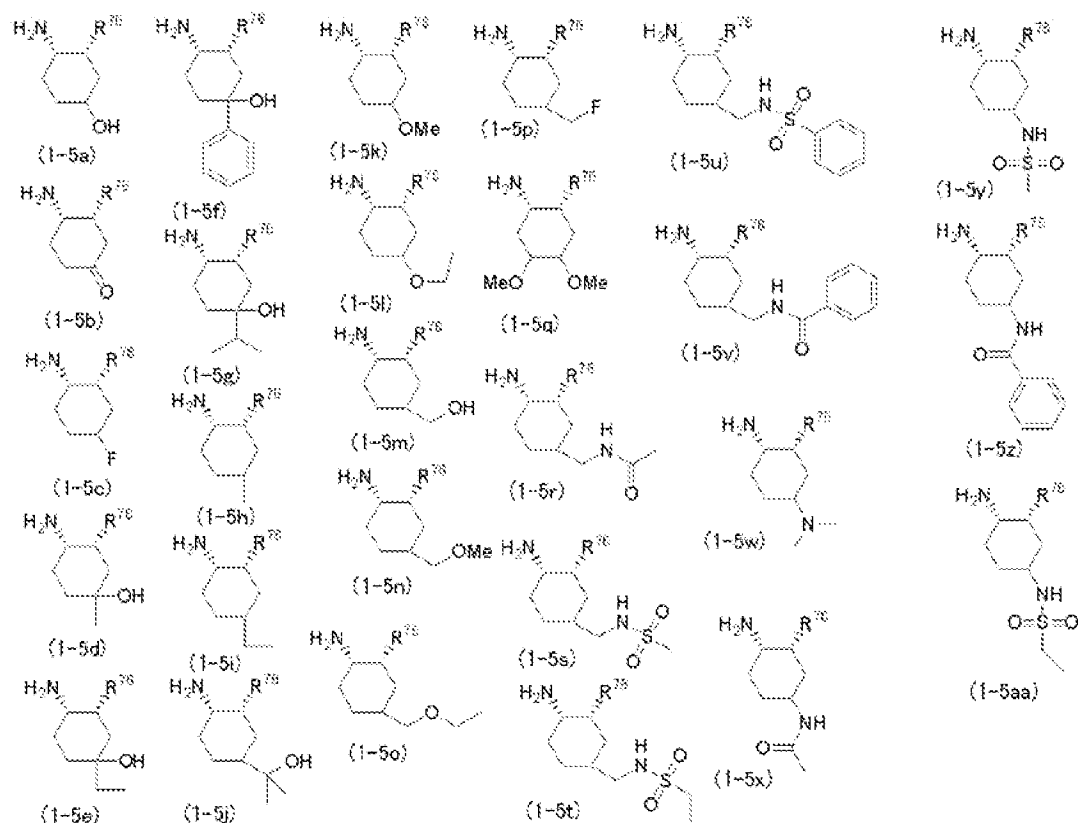
文献(例えば「Comprehensive Organic transformation», R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された同様な方法によって、化合物(7-2)から化合物(1-5)を製造することができる。

【0100】

化合物(1-5)の具体的な例として、化合物(1-5a)から化合物(1-5aa)の合成例を以下に示す。化合物(1-5a)から化合物(1-5aa)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(1-5a)から化合物(1-5aa)は、文献(例えば、WO 01/74774および「Comprehensive Organic transformation», R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された方法に従って、製造することができる。

【0101】

## 【化35】



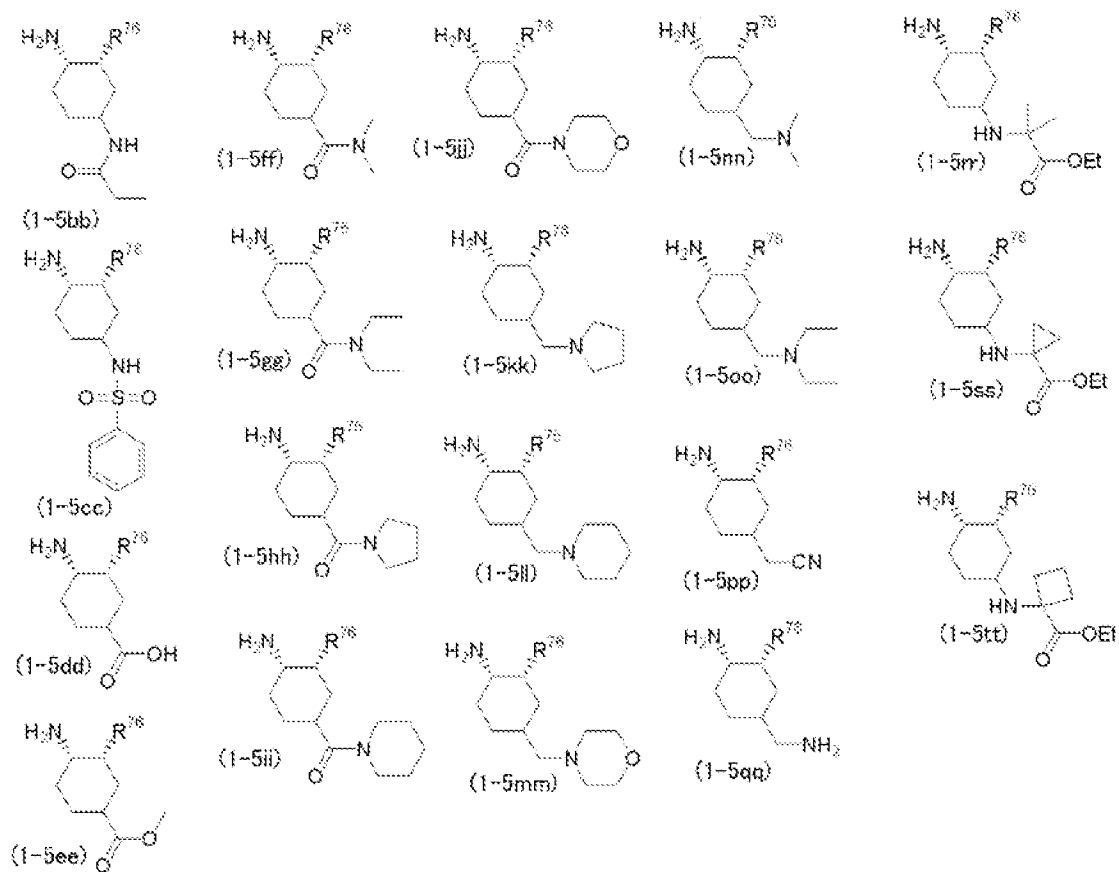
〔式中、 $\text{R}^{76}$ は、製造法1記載と同義である。〕

## 【0102】

化合物(1-5)の具体的な例として、化合物(1-5bb)から化合物(1-5tt)の合成例を以下に示す。化合物(1-5bb)から化合物(1-5tt)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(1-5bb)から化合物(1-5tt)は、文献(例えば、WO 01/74774, "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989), およびProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載された方法に従って、製造することができる。

## 【0103】

## 【化35】



〔式中、 $R^{76}$ は、製造法1記載と同義である。〕

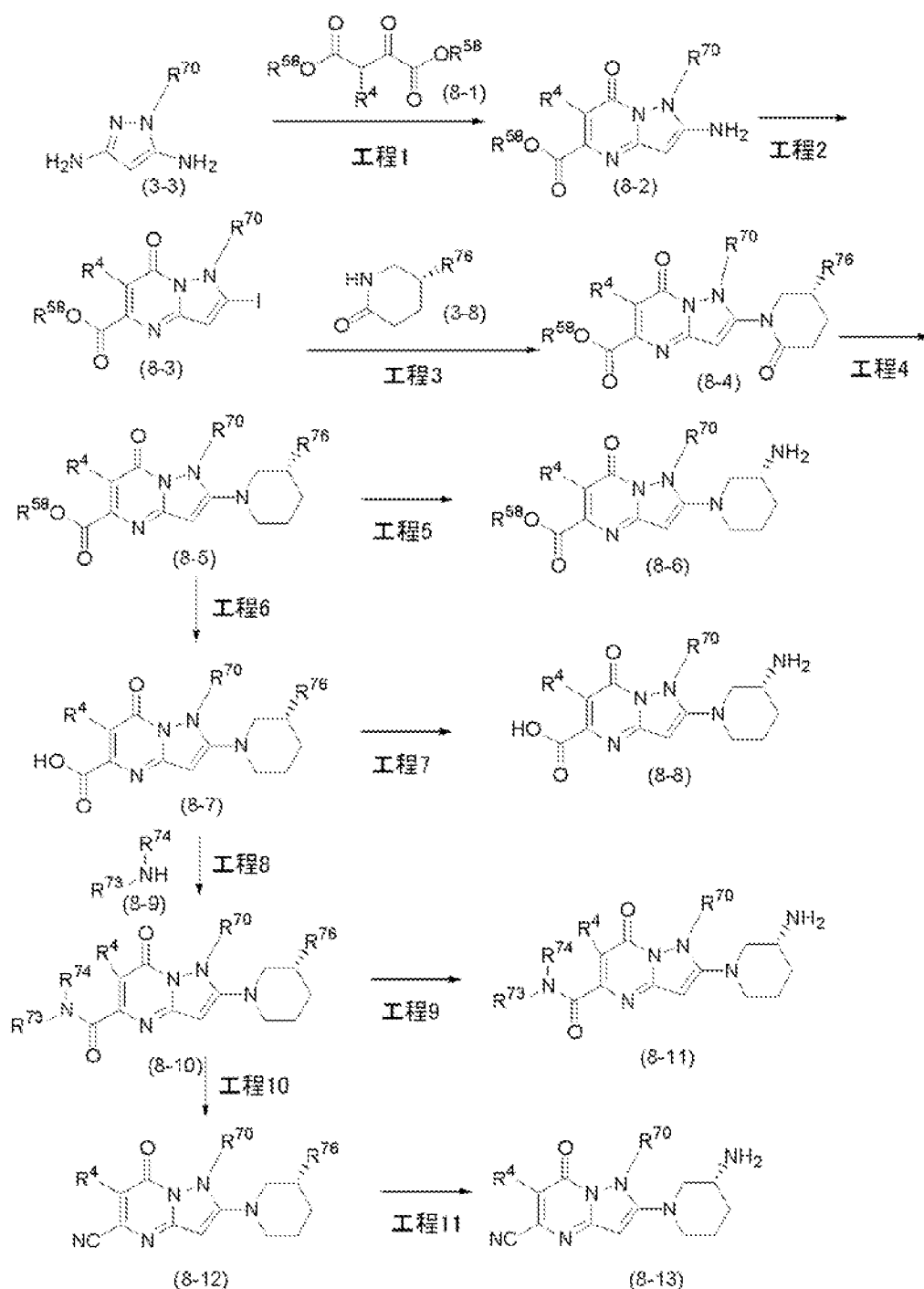
## 【0104】

## 製造法8

式(1)で表される化合物のうち、式(8-6)、式(8-8)、式(8-11)および式(8-13)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0105】

【化37】



〔式中、 $R^4$ は、項〔1〕記載と同義であり、 $R^{76}$ は、製造法1記載と同義であり、 $R^{70}$ は、製造法3記載と同義であり、 $R^{58}$ は、「アルキル基」を表し、 $R^{73}R^{74}NC(O)$ は、項〔1〕記載の $R^2$ における「置換されてもよいカルボモイル基」を表す。〕

#### 1) 工程1

文献（例えば、WO03/004497等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（3-3）から化合物（8-2）を製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法3記載の工程5と同様な方法によって、化合物（8-2）から化合物（8-3）を製造することができる。

#### 3) 工程3

製造法3記載の工程6と同様な方法によって、化合物（8-3）から化合物（8-4）を製造することができる。

## 4) 工程4

製造法3記載の工程7と同様な方法によって、化合物(8-4)から化合物(8-5)を製造することができる。

## 5) 工程5

製造法3記載の工程8と同様な方法によって、化合物(8-5)から化合物(8-6)を製造することができる。

## 6) 工程6

化合物(8-7)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(8-5)を加水分解することにより製造することができる。塩基としては、例えば、水酸化アルカリ(水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等)等が挙げられ、通常、その水溶液が使用される。不活性溶媒としては、例えば、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約25℃～約80℃の範囲から選択される。

## 7) 工程7

製造法3記載の工程8と同様な方法によって、化合物(8-7)から化合物(8-8)を製造することができる。

## 8) 工程8

化合物(8-10)は、不活性溶媒中、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、もしくはカルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤を用いて、必要に応じて4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の添加剤の存在下に、化合物(8-7)と化合物(8-9)を縮合させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、または1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはジクロロメタン、もしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。好適には、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は、通常約0℃～約50℃の範囲で選択される。

## 9) 工程9

製造法3記載の工程8と同様な方法によって、化合物(8-10)から化合物(8-11)を製造することができる。

## 10) 工程10

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、 $R^{22}R^{23}NC(O)$ が $H_2NC(O)$ である化合物(8-10)から化合物(8-12)を製造することができる。

## 11) 工程11

製造法3記載の工程8と同様な方法によって、化合物(8-12)から化合物(8-13)を製造することができる。

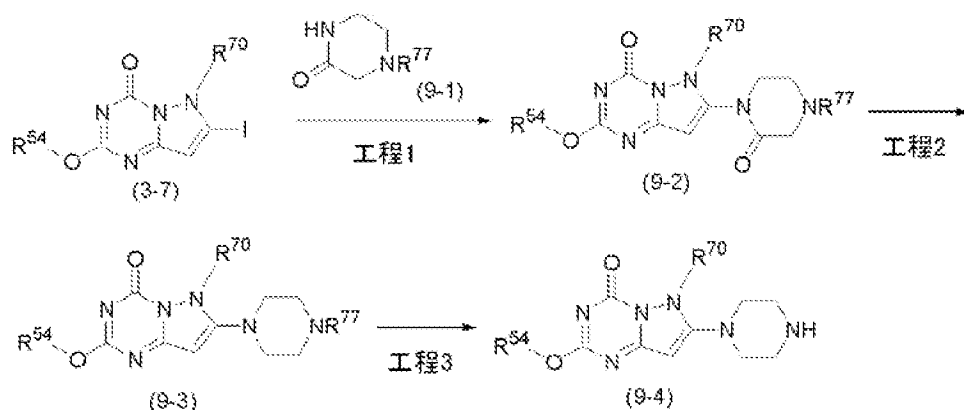
【0105】

## 製造法9

式(1)で表される化合物のうち、式(9-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0107】

【化38】



[式中、 $R^{54}$ は、製造法3記載と同義であり、 $R^{70}$ は、製造法3記載と同義であり、 $R^{77}$ は、製造法1記載と同義である。]

1) 工程1

製造法3記載の工程6と同様な方法によって、化合物(3-7)から化合物(9-2)を製造することができる。

2) 工程2

製造法3記載の工程7と同様な方法によって、化合物(9-2)から化合物(9-3)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(9-3)から化合物(9-4)を製造することができる。

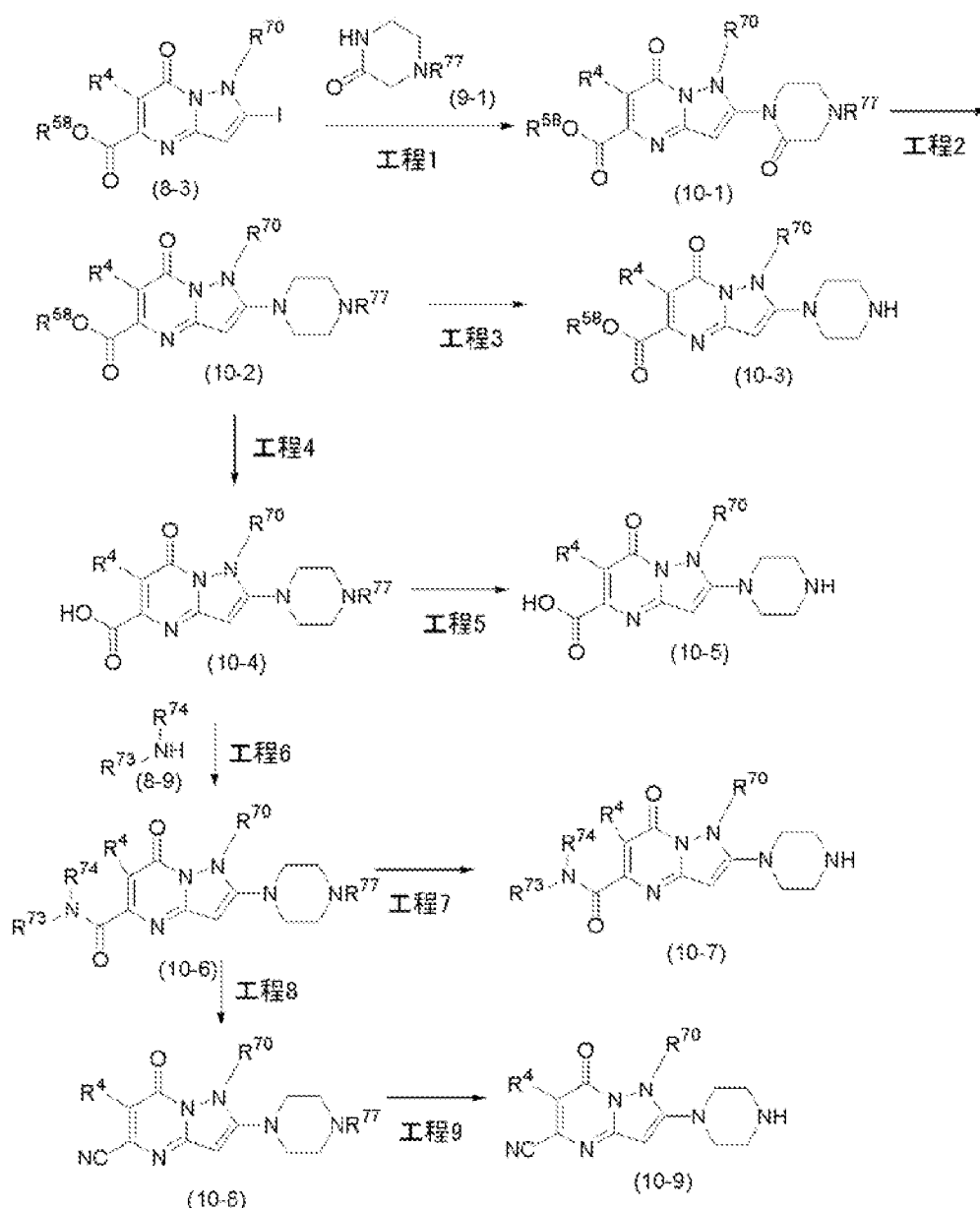
【0108】

製造法10

式(I)で表される化合物のうち、式(10-3)、式(10-5)、式(10-7)および式(10-9)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0109】

【化39】



〔式中、 $R^4$ は、項〔1〕記載と同義であり、 $R^{70}$ は、製造法3記載と同義であり、 $R^{77}$ は、製造法1記載と同義であり、 $R^{73}$ 、 $R^{74}$ 、 $NC(O)$ および $R^{58}$ は、製造法8記載と同義である。〕

1) 工程1

製造法3記載の工程6と同様な方法によって、化合物(8-3)から化合物(10-1)を製造することができる。

2) 工程2

製造法3記載の工程7と同様な方法によって、化合物(10-1)から化合物(10-2)を製造することができる。

3) 工程3

製造法9記載の工程3と同様な方法によって、化合物(10-2)から化合物(10-3)を製造することができる。

4) 工程4

製造法8記載の工程6と同様な方法によって、化合物(10-2)から化合物(10-4)を製造することができる。

5) 工程5

製造法9記載の工程3と同様な方法によって、化合物(10-4)から化合物(10-5)

5)を製造することができる。

6)工程6

製造法8記載の工程8と同様な方法によって、化合物(10-4)から化合物(10-6)を製造することができる。

7)工程7

製造法9記載の工程3と同様な方法によって、化合物(10-6)から化合物(10-7)を製造することができる。

8)工程8

製造法8記載の工程10と同様な方法によって、 $R^{73}R^{74}NC(O)$ が $H_2NC(O)$ である化合物(10-6)から化合物(10-8)を製造することができる。

9)工程9

製造法9記載の工程3と同様な方法によって、化合物(10-8)から化合物(10-9)を製造することができる。

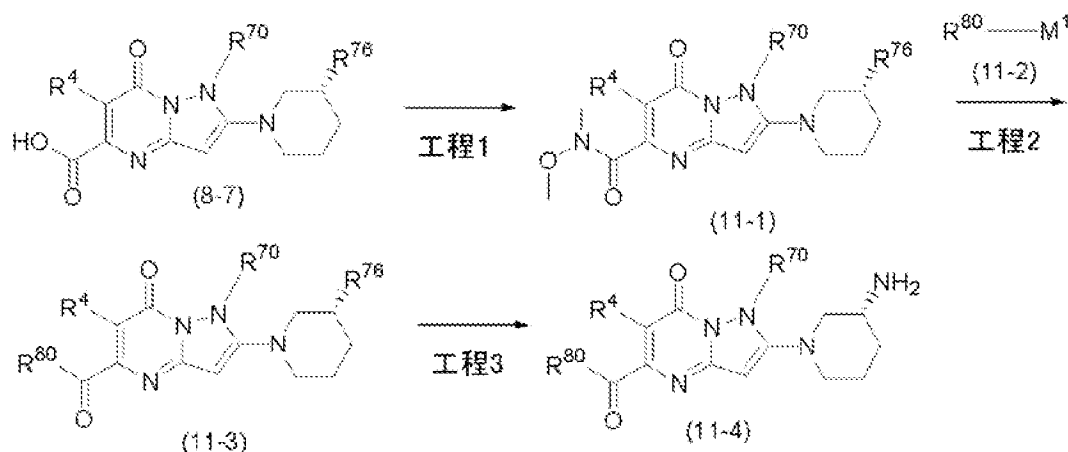
【0110】

製造法11

式(I)で表される化合物のうち、式(11-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0111】

【化40】



[式中、 $R^4$ は、項[1]記載と同義であり、 $R^{75}$ は、製造法1記載と同義であり、 $R^{76}$ は、製造法3記載と同義であり、 $M^1$ は、リチウム、マグネシウムクロライドまたはマグネシウムブロマイドを表し、 $R^{80}$ は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」または「置換されてもよいヘテロアリール基」を表す。]

1)工程1～工程2

文献(例えばBioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 8955 (2001)、Synthesis 1852 (2000)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Tetrahedron Letters 42, 5609 (2001)、Synthesis 2239 (2001)、Synlett 5, 715 (2002)、J. Org. Chem. 67, 5032 (2002)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001)およびTetrahedron Letters 42, 3763 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-7)から化合物(11-3)を製造することができる。化合物(11-2)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

2)工程3

製造法3記載の工程8と同様な方法によって、化合物(11-3)から化合物(11-4)を製造することができる。

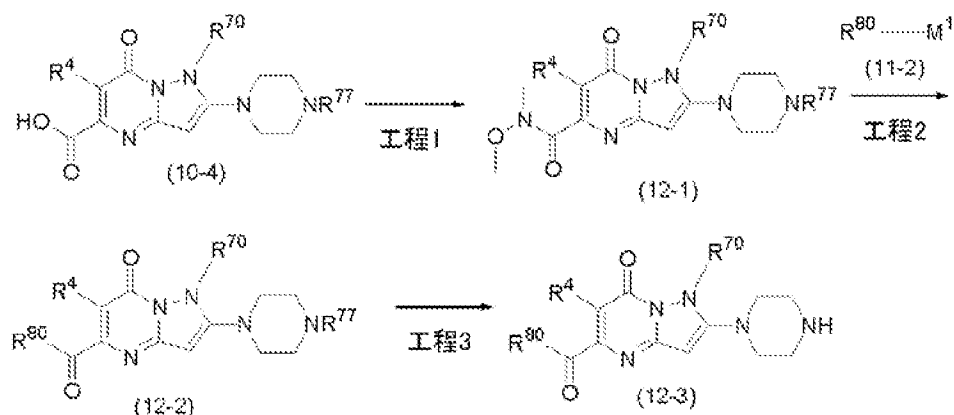
【0112】

## 製造法 1.2

式(1)で表される化合物のうち、式(12-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0113】

【化41】



[式中、 $R^4$ は、項〔1〕記載と同義であり、 $R^{70}$ は、製造法3記載と同義であり、 $R^{77}$ は、製造法1記載と同義であり、 $M^1$ および $R^{80}$ は、製造法1.1記載と同義である。]

## 1) 工程1～工程2

製造法1.1記載の工程1～工程2と同様な方法によって、化合物(10-4)から化合物(12-2)を製造することができる。

## 2) 工程3

製造法9記載の工程3と同様な方法によって、化合物(12-2)から化合物(12-3)を製造することができる。

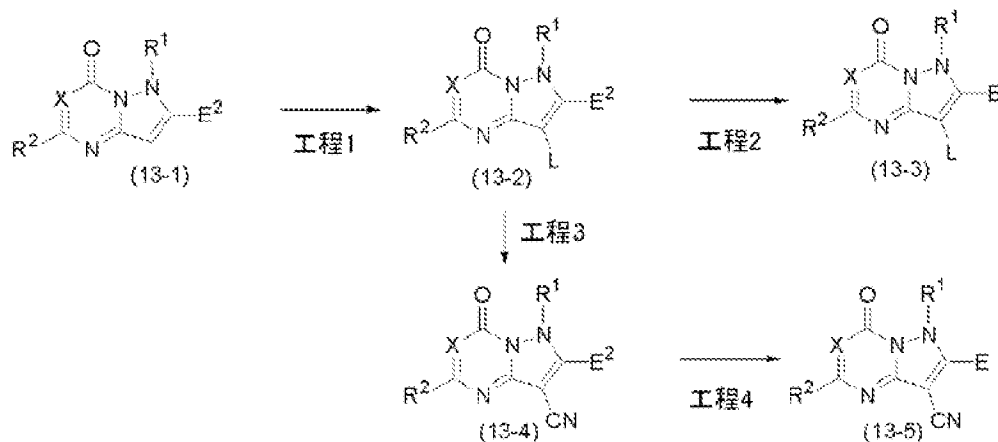
【0114】

## 製造法 1.3

式(1)で表される化合物のうち、式(13-3)および式(13-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0115】

【化42】



[式中、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $E$ は、項〔1〕記載と同義であり、式(13-1)で表される化合物は、製造法1記載の化合物(1-14)、製造法2記載の化合物(2-7)、製造法3記載の化合物(3-10)、製造法4記載の化合物(4-5)、製造法8記載の化合物(8-5)、化合物(8-7)、化合物(8-10)もしくは化合物(8-12)、製造法9記載の化合物(9-3)、製造法10記載の化合物(10-2)、化合物(10-4)、化合物(10-6)もしくは化合物(10-8)、製造法1.1記載の化合物(1-

1-3)、製造法12記載の化合物(12-2)、製造法18記載の化合物(18-4)および製造法19記載の化合物(19-4)を含み、E<sup>2</sup>は、Eにおける1級アミノ基または2級アミノ基が保護された状態を表し、Lは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

#### 1) 工程1

文献(例えばSynth. Commun. 33, 2671 (2003)、Tetrahedron Letters 42, 863 (2001)、Synthesis 926 (1995)、Tetrahedron Letters 37, 1095 (1996)、J. Org. Chem. 64, 5366 (1999)、Indian J. Chem., Sect B 35, 141 (1996)、および J. Heterocycl. Chem. 24, 1313 (1987)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-1)から化合物(13-2)を製造することができる。

#### 2) 工程2

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(13-2)から化合物(13-3)を製造することができる。

#### 3) 工程3

文献(例えばTetrahedron 46, 7677 (1990)およびBioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-2)から化合物(13-4)を製造することができる。

#### 4) 工程4

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(13-4)から化合物(13-5)を製造することができる。

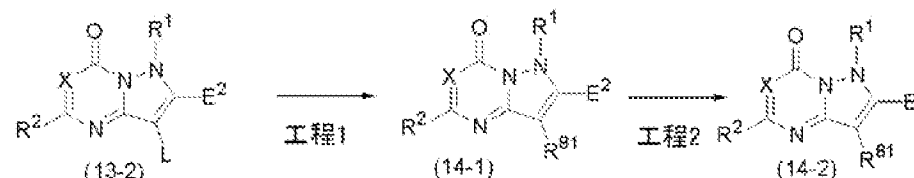
【0116】

#### 製造法14

式(1)で表される化合物のうち、式(14-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0117】

【化43】



(式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびEは、項[1]記載と同義であり、LおよびE<sup>2</sup>は、製造法13記載と同義であり、R<sup>81</sup>は、項[1]記載のR<sup>3</sup>における「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアルケニル基」または「置換されてもよいアルキニル基」を表す。)

#### 1) 工程1

文献(例えばChem. Rev. 95, 2457 (1995)、Chem. Rev. 103, 1979 (2003)、Chem. Rev. 100, 3009 (2000)、Organic Process Research & Development 5, 254 (2001)、J. Med. Chem. 45, 999 (2002)、Synthesis 563 (1997)、J. Org. Chem. 65, 9091 (2000)、J. Org. Chem. 64, 4196 (1999)、J. Org. Chem. 67, 3904 (2002)、Adv. Synth. Catal. 345, 620 (2003)およびJ. Med. Chem. 43, 675 (2000)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-2)から化合物(14-1)を製造することができる。

#### 2) 工程2

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(14-1)から化合物(14-2)を製造することができる。

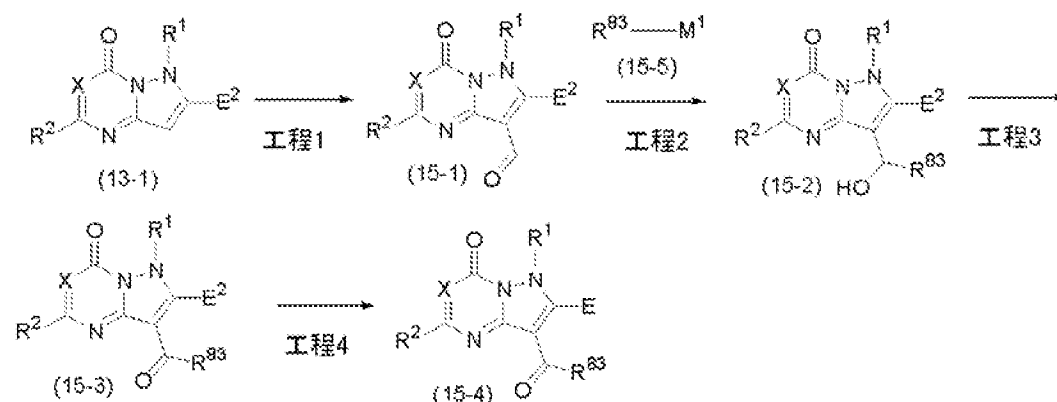
【0118】

## 製造法 1.5

式(1)で表される化合物のうち、式(15-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0119】

【化44】



〔式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびEは、項〔1〕記載と同義であり、E<sup>2</sup>は、製造法1.3記載と同義であり、M<sup>1</sup>は、製造法1.1記載と同義である。R<sup>83</sup>は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」または「置換されてもよいヘテロアリール基」を表す。〕

## 1) 工程1

文献(例えばJ. Heterocycl. Chem. 30, 957 (1993)、Chem. Pharm. Bull. 42, 237 (1994)、Aust. J. Chem. 47, 1009 (1994)、J. Heterocycl. Chem. 12, 517 (1975)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-1)から化合物(15-1)を製造することができる。

## 2) 工程2～工程3

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(15-1)から化合物(15-3)を製造することができる。化合物(15-5)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

## 3) 工程4

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(15-3)から化合物(15-4)を製造することができる。

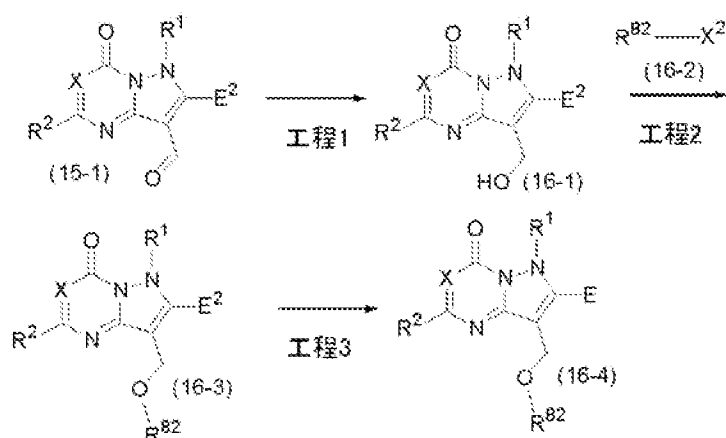
【0120】

## 製造法 1.6

式(1)で表される化合物のうち、式(16-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0121】

【化45】



〔式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびEは、項〔1〕記載と同義であり、E<sup>2</sup>は、製造法13記載と同義であり、X<sup>2</sup>は、水酸基、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはp-トルエンスルホニルオキシ等を表し、R<sup>82</sup>は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアルキニル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」または「置換されてもよいヘテロアリール基」等を表す。〕

## 1) 工程1～工程2

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)、Organic Reactions (New York) 42, 335-656 (1992)およびJ. Am. Chem. Soc. 125, 4978 (2003)等）に記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(15-1)から化合物(16-3)を製造することができる。

## 2) 工程3

文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(16-3)から化合物(16-4)を製造することができる。

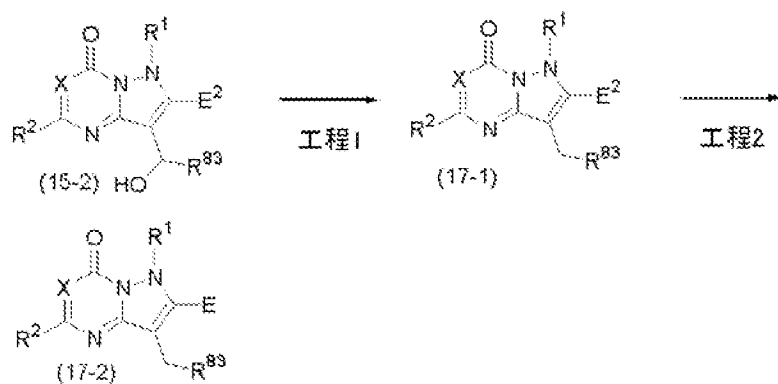
【0122】

## 製造法17

式(1)で表される化合物のうち、式(17-2)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0123】

【化46】



〔式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびEは、項〔1〕記載と同義であり、E<sup>2</sup>は、製造法13記載と同義であり、R<sup>83</sup>は、製造法15記載と同義である。〕

## 1) 工程1

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)、J. Org. Chem. 65, 6179 (2000)、J. Org. Chem. 58, 6913 (1993)、Bull. Chem. Soc. Jpn. 67, 1107 (1994)、およびJ. Org. Chem. 60, 2420 (1995)等）に

記載されている製造法と同様な方法によって、化合物(15-2)から化合物(17-1)を製造することができる。

## 2) 工程2

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(17-1)から化合物(17-2)を製造することができる。

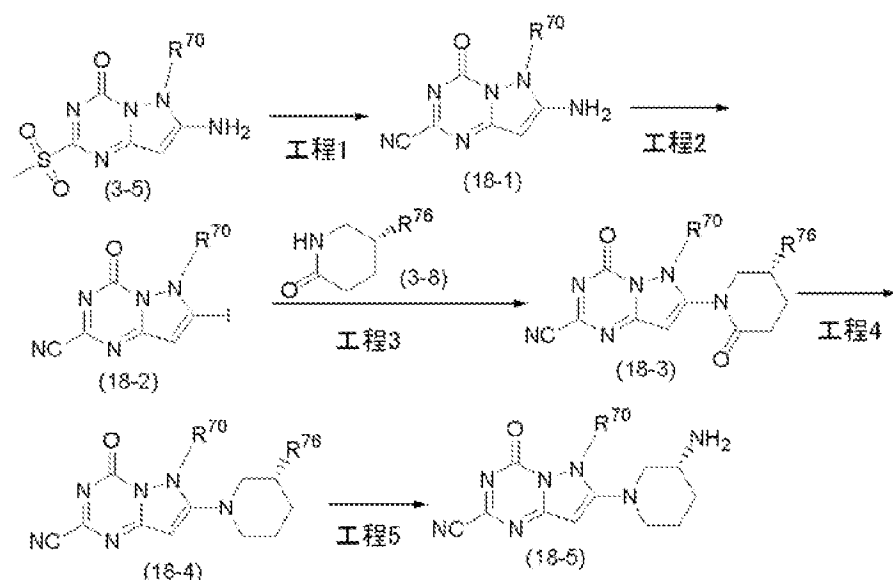
【0124】

## 製造法18

式(1)で表される化合物のうち、式(18-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0125】

【化47】



[式中、R<sup>76</sup>は、製造法1記載と同義であり、R<sup>70</sup>は、製造法3記載と同義である。]

## 1) 工程1

化合物(18-1)は、不活性溶媒中、化合物(3-5)とシアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムを反応させることによって製造することができる。シアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムの使用量としては、化合物(3-5)に対し通常0.8~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃~約50℃の範囲から選択することができる。

## 2) 工程2

製造法3記載の工程5と同様な方法によって、化合物(18-1)から化合物(18-2)を製造することができる。

## 3) 工程3

製造法3記載の工程6と同様な方法によって、化合物(18-2)から化合物(18-3)を製造することができる。

## 4) 工程4

製造法3記載の工程7と同様な方法によって、化合物(18-3)から化合物(18-4)を製造することができる。

## 5) 工程5

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(18-4)から化合物(18-5)を製造することができる。

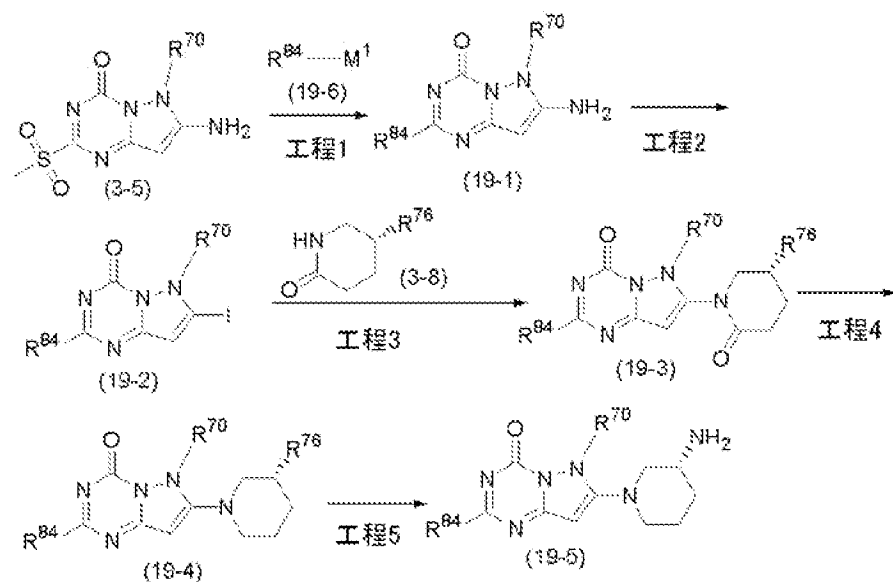
【0125】

## 製造法 1 9

式(1)で表される化合物のうち、式(19-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0127】

【化48】



[式中、 $R^{76}$ は、製造法1記載と同義であり、 $R^{78}$ は、製造法3記載と同義であり、 $M^1$ は、製造法11記載と同義である。 $R^{84}$ は、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」または「置換されてもよいヘテロアリール基」を表す。]

## 1) 工程1

化合物(19-1)は、不活性溶媒中、化合物(3-5)と化合物(19-6)を反応させることによって製造することができる。化合物(19-6)の使用量としては、化合物(3-5)に対し通常3~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃~約50℃の範囲から選択することができる。化合物(19-6)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

## 2) 工程2

製造法3記載の工程5と同様な方法によって、化合物(19-1)から化合物(19-2)を製造することができる。

## 3) 工程3

製造法3記載の工程6と同様な方法によって、化合物(19-2)から化合物(19-3)を製造することができる。

## 4) 工程4

製造法3記載の工程7と同様な方法によって、化合物(19-3)から化合物(19-4)を製造することができる。

## 5) 工程5

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(19-4)から化合物(19-5)を製造することができる。

【0128】

以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボキシ

基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基またはカルボキシ基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)等に記載の方法参照）。

例えば、水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基またはテトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸または酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノールまたは含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、tert-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うこともできる。アミノ基の保護基の除去は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルムまたは含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行われ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

【0129】

カルボキシ基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステルまたは酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフランまたは含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、酸で処理し、引き続き水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸または硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノールまたは含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

【0130】

式(1)で表される縮合ピラゾール誘導体は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

【0131】

本発明の縮合ピラゾール誘導体およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノールまたはアセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸または硝酸等の無機酸、または酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはアスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

【0132】

本発明の薬剤は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、膵管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に

有用である。

【0133】

本発明の縮合ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

【0134】

用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、本発明の縮合ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を、0.1～1000 mg/日、好ましくは1～300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。

【0135】

また、本発明の縮合ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩は他の糖尿病治療剤と併用することもできる。

【実施例】

【0136】

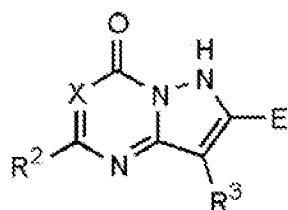
実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

また、式：

【0137】

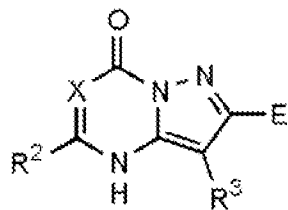
【化49】



は、その互変異性体の式：

【0138】

【化50】



で表すこともある。

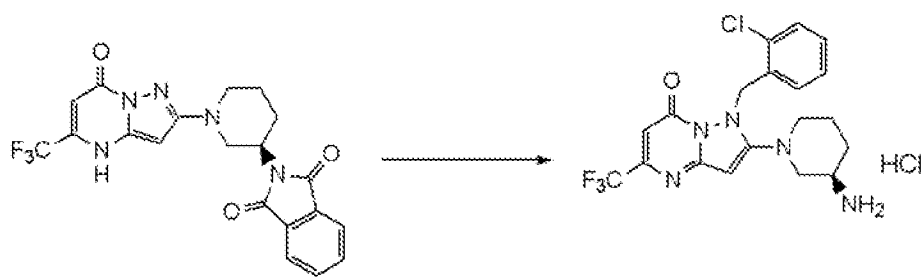
【0139】

実施例 1

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(1H)-オン 塩酸塩

【0140】

## 【化51】



2-[(3R)-1-[7-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-4,7-ジヒドロビラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-3-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (50 mg) のジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に炭酸カリウム (21 mg) と 2-クロロベンジルブロミド (37  $\mu$ l) を加えて、120°C で 30 分加熱攪拌した。反応溶液を 25°C に冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣にヒドラジン—水和物のメタノール溶液 (0.2M, 2mL) を加えて 25°C で 12 時間攪拌後、60°C で 4 時間攪拌した。反応溶液を 25°C に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: クロロホルム/メタノール = 10/1) を用いて精製し、得られた固体に 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン (1 mL) を加えて 10 分攪拌後減圧濃縮することで目的物 (15 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.40–7.31 (m, 1H), 7.29–7.11 (m, 2H), 7.10–7.00 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.66–5.55 (m, 2H), 3.87–3.75 (m, 1H), 3.73–3.56 (m, 2H), 3.52–3.41 (m, 1H), 3.26–3.15 (m, 1H), 2.25–2.11 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 2H), 1.73–1.61 (m, 1H).

MS (ESI+) 426 ( $M^+ + 1$ , 100%).

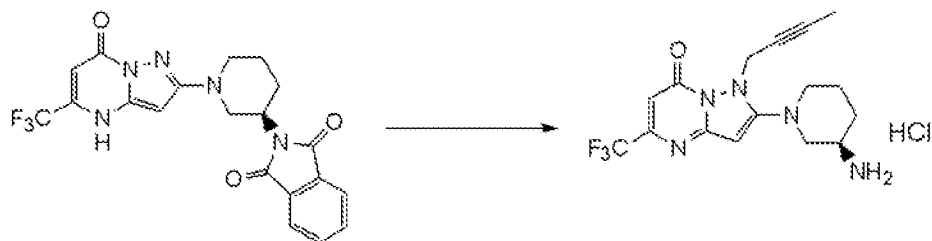
## [0141]

### 实施例 2

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-ブト-2-イン-1-イル-5-(トリフルオロメチル)ピ  
ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(1H)-オン 塩酸塩

## 【0142】

## 14521



実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (23 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6.38 (s, 1H), 5.04–4.86 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.80–3.69 (m, 1H), 3.62–3.51 (m, 1H), 3.51–3.36 (m, 1H), 3.25–3.14 (m, 2H), 2.25–2.11 (m, 1H), 2.02–1.90 (m, 1H), 1.89–1.75 (m, 1H), 1.74–1.60 (m, 1H), 1.62 (s, 3H).

MS (ESI+) 354 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

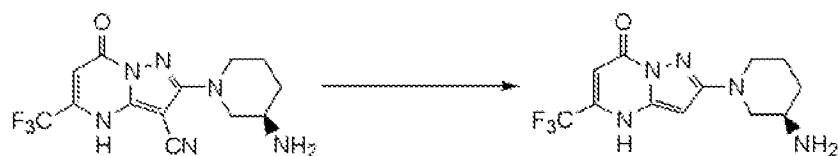
## [0145]

### 实施例 3

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン

## 【0144】

## 【化53】



2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル(2.0 g)の濃硫酸/水(v/v=1/1)混合溶液(40 mL)を130℃で4時間加熱撹拌した。反応溶液を0℃に冷却後、水を加え、水酸化ナトリウムを少しずつ加えて溶液のpHを7から8の間に調整した。生じた沈殿をろ取し、水で洗浄後、減圧乾燥することで目的物(1.5 g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 5.88 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.43-3.18 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H).

MS (ESI+) 302 (M+1, 47%).

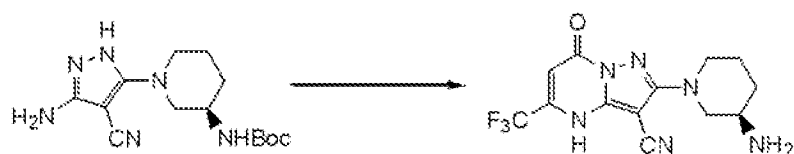
## 【0145】

## 実施例4

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

## 【0146】

## 【化54】



tert-ブチル[(3R)-1-(3-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(3.6 g)およびエチル 4,4,4-トリフルオロアセテート(1.7 mL)の酢酸(60 mL)溶液を100℃で5時間撹拌した。反応溶液を25℃に冷却し生じた沈殿をろ取し、酢酸で洗浄した。得られた白色固体に水を加え、トリエチルアミンを加えてpHを7-8に調整し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、目的物(2.1 g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6.10 (s, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.42-3.16 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 2H).

MS (ESI+) 327 (M+1, 50%).

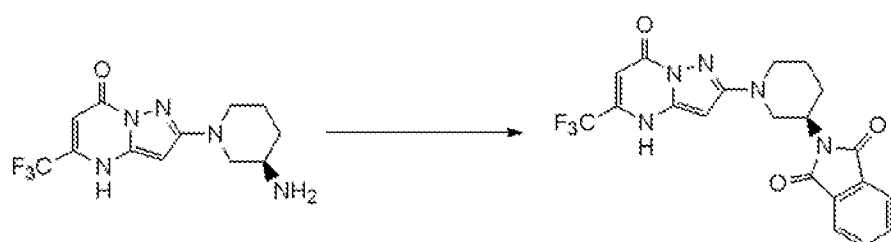
## 【0147】

## 参考例1

2-[(3R)-1-[7-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-3-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

## 【0148】

## 【化55】



2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン(1.2 g)およびN-カルボエトキシフタルイミド(960 mg)に、1.8%炭酸ナトリウム水溶液(26 mL)およびTHF(2 mL)を加えて、25℃で撹拌した。16時間後、反応溶液に水を加えて沈殿をろ取し、有機層を10%飽和水溶液で洗い、水溶液、有機層を減圧濃縮し、目的物(1.2 g)を白色固体として得た。

浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=1/3~0/1)で精製し、目的物(91.0 mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.89-7.82 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 2H) 1.73-1.58 (m, 1H).

MS (ESI+) 432 (M+1, 100%).

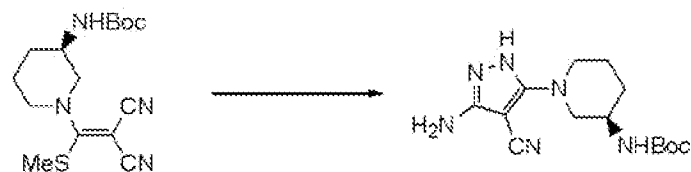
【0149】

参考例 2

tert-ブチル[(3R)-1-(3-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【0150】

【化55】



tert-ブチル[(3R)-1-[2,2-ジシアノ-1-(メチルチオ)ビニル]ピペリジン-3-イル]カルバメート(8.0 g)のエタノール(125 mL)溶液に対し、ヒドラジン—水和物(1.8 mL)を加えて、1.5時間加熱還流した。反応溶液を25℃に冷却し減圧濃縮し、得られた残渣をトルエンで3回共沸させることにより、目的物(7.7 g)を白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3.76-3.65 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.41-1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 307 (M+1, 57%).

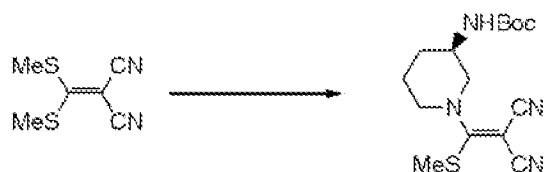
【0151】

参考例 3

tert-ブチル[(3R)-1-[2,2-ジシアノ-1-(メチルチオ)ビニル]ピペリジン-3-イル]カルバメート

【0152】

【化57】



2-[ジ(メチルチオ)メチリデン]マロノニトリル(10.0 g)および(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート(11.76 g)のエタノール(80 mL)溶液を、100℃にて、4時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却した後減圧濃縮し、目的物(18.1 g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.60-4.48 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 1H), 3.59-3.35 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

MS (ESI+) 323 (M+1, 40%).

【0153】

試験例

In vitro DPP-IV 阻害作用測定試験

DPP-IV酵素を含むヒト血清をアッセイバッファー(25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9)にて希釈して実験に使用した(ウシ血清:final 5倍希釈、ヒト血清:final

10倍希釈)。種々の濃度の被験化合物溶液を添加し、室温にてインキュベートした後、基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度100 $\mu$ M になるように添加し室温にて反応させた。酢酸を終濃度12.5%となるように添加して反応を停止させ、蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。複数濃度の被験化合物添加時の酵素阻害活性より、50%阻害する化合物濃度をIC<sub>50</sub>値として算出した。

【0154】

実施例化合物を、本試験に供した。その結果を表1に示す。

【0155】

【表1】

被験化合物	DPPIV阻害活性
	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 1	898
実施例 2	891

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P	5/48	(2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	5/50	(2006.01)	A 6 1 P	5/48		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/50		
			A 6 1 P	43/00	1 1 1	
			A 6 1 P	43/00	1 2 3	
			C 0 7 M	7:00		

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 FF03 GG03 GG04 HH04  
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 GA16 NA01 MA04 NA14 ZA66 ZB21  
 ZC02 ZC03 ZC20 ZC21 ZC35 ZC41

(51) Int. Cl.	FI	Theme code (reference)
C 07 D 487/04 (2006/01)	C 07 D 487/04 I42	4C050
A 61 K 31/519 (2006/01)	C 07 D 487/04 CSP	4C086
A 61 P 1/18 (2006/01)	A 61 K 31/519	
A 61 P 3/08 (2006/01)	A 61 P 1/18	
A 61 P 3/10 (2006/01)	A 61 P 3/08	

Request for Examination: Not submitted. Number of Claims: 5 OL (Total of 66 pages) Continued on last page

(21) Application No.:	No. 2004-230770 (P2004-230770)	(71) Applicant:	000183370 Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. 2-2-8 Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
(22) Filing Date:	08/06/04	(74) Agent:	100121588 Yutaka Gojuro, Patent Attorney
		(72) Inventor:	Hiroyuki Nakahira c/o Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. 3-1-98 Kasugadenaka, Konohana-ku, Osaka-shi, Osaka
		(72) Inventor:	Hidenori Kimura c/o Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. 3-1-98 Kasugadenaka, Konohana-ku, Osaka-shi, Osaka
		(72) Inventor:	Hitoshi Hoi c/o Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. 3-1-98 Kasugadenaka, Konohana-ku, Osaka-shi, Osaka

Continued on last page

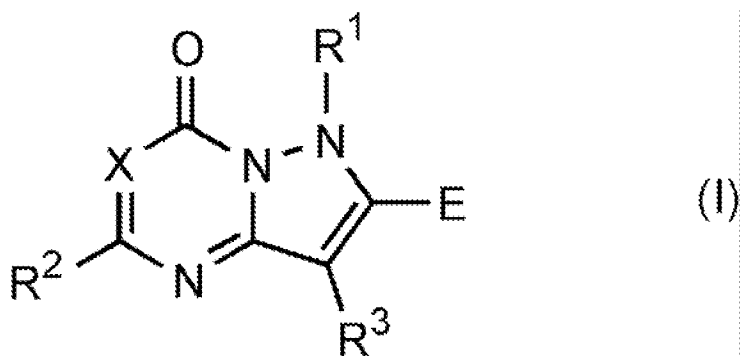
(54) Title of the Invention CONDENSED PYRAZOLE DERIVATIVE

(57) Abstract (amended)

Problem to be solved: To provide compounds having high DPP-IV inhibiting activity, or improved in safety, toxicity, and so forth.

Means for solution: The compounds expressed by the following

Formula 1, or prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of these.

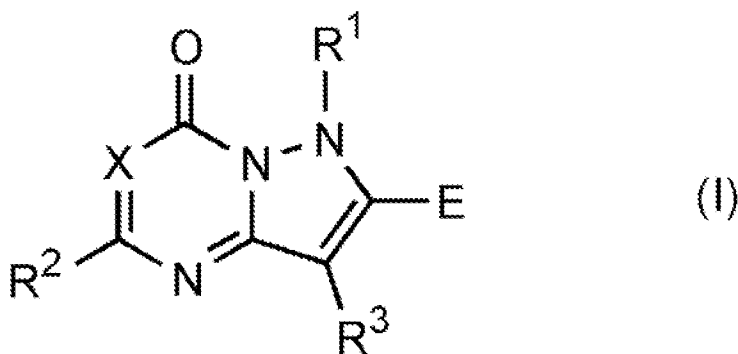


(In the formula, R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, an alkyl group that may be substituted, etc.; R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, an alkyl group that may be substituted, etc.; R<sup>3</sup> is a hydrogen atom, a halogen atom, etc.; X is a nitrogen atom etc.; E is a nitrogen-containing heterocycle that may have a halogen atom.)

Selected drawing: None

**Claims****Claim 1**

A compound expressed by Formula 1:

**First Chemical Formula**

(where R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, or a heteroaryl group that may be substituted;

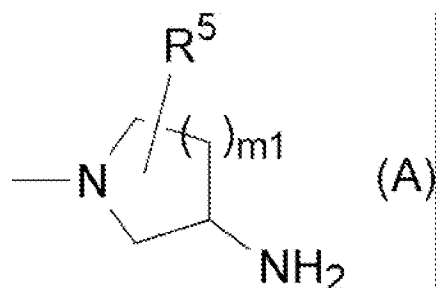
R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a carboxyl group, an alkyl group that may be substituted, an alkenyl group that may be substituted, an alkynyl group that may be substituted, a cycloalkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, a heteroaryl group that may be substituted, a heteroarylalkyl group that may be substituted, an alkylcarbonyl group that may be substituted, a cycloalkylcarbonyl group that may be substituted, an aroyl group that may be substituted, a heteroarylcarbonyl group that may be substituted, an alkoxy carbonyl group that may be substituted, an aryloxy carbonyl group that may be substituted, an alkoxy group that may be substituted, a cycloalkyloxy group that may be substituted, an aryloxy group that may be substituted, an aralkyloxy group that may be substituted, a heteroaryloxy group that may be substituted, an alkylthio group that may be substituted, an alkylsulfinyl group that may be substituted, an alkylsulfonyl group that may be substituted, an arylthio group that may be substituted, an arylsulfinyl group that may be substituted, an arylsulfonyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carbamoyl group that may be substituted, or a nitrogen-containing saturated heterocyclic group that may be substituted;

R<sup>3</sup> is a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a formyl group, a carboxyl group, an alkyl group that may be substituted, an alkenyl group that may be substituted, an alkynyl group that may be substituted, a cycloalkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, a heteroaryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, a heteroarylalkyl group that may be substituted, an alkylcarbonyl group that may be substituted, a cycloalkylcarbonyl group that may be substituted, an aroyl group that may be substituted, a heteroarylcarbonyl group that may be substituted, an alkoxy carbonyl group that may be substituted, an aryloxy carbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted;

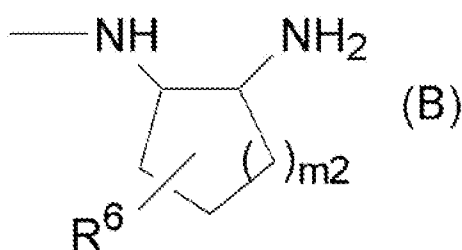
X is a nitrogen atom or C(R<sup>4</sup>);

R<sup>4</sup> is a hydrogen atom or an alkyl group that may be substituted;

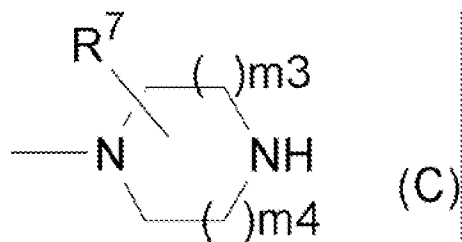
E is a group expressed by the following Formula A, the following Formula B, the following Formula C, or the following Formula D:

**Second Chemical Formula**

(where m<sub>1</sub> is 0, 1, 2, or 3; R<sup>5</sup> is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an alkoxy group that may be substituted, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted, or two R<sup>5</sup>'s together express methylene or ethylene, and can bond with one or more carbon atoms constituting a ring and form a new ring)

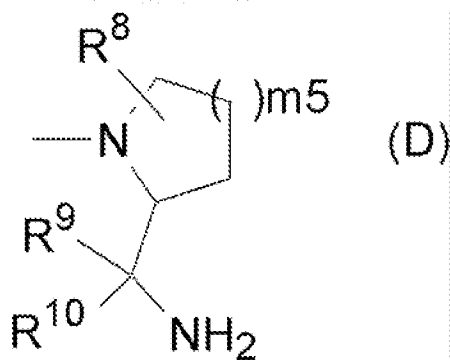
**Third Chemical Formula**

(where m<sub>2</sub> is 0, 1, 2, or 3; R<sup>6</sup> is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an alkoxy group that may be substituted, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted, or two R<sup>6</sup>'s together express methylene or ethylene, and can bond with one or more carbon atoms constituting a ring and form a new ring)

**Fourth Chemical Formula**

(where m<sub>3</sub> and m<sub>4</sub> are each independently 0 or 1; R<sup>7</sup> is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an alkoxy group that may be substituted, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted, or two R<sup>7</sup>'s together express methylene or ethylene, and can bond with one or more carbon atoms constituting a ring and form a new ring)

## Fifth Chemical Formula

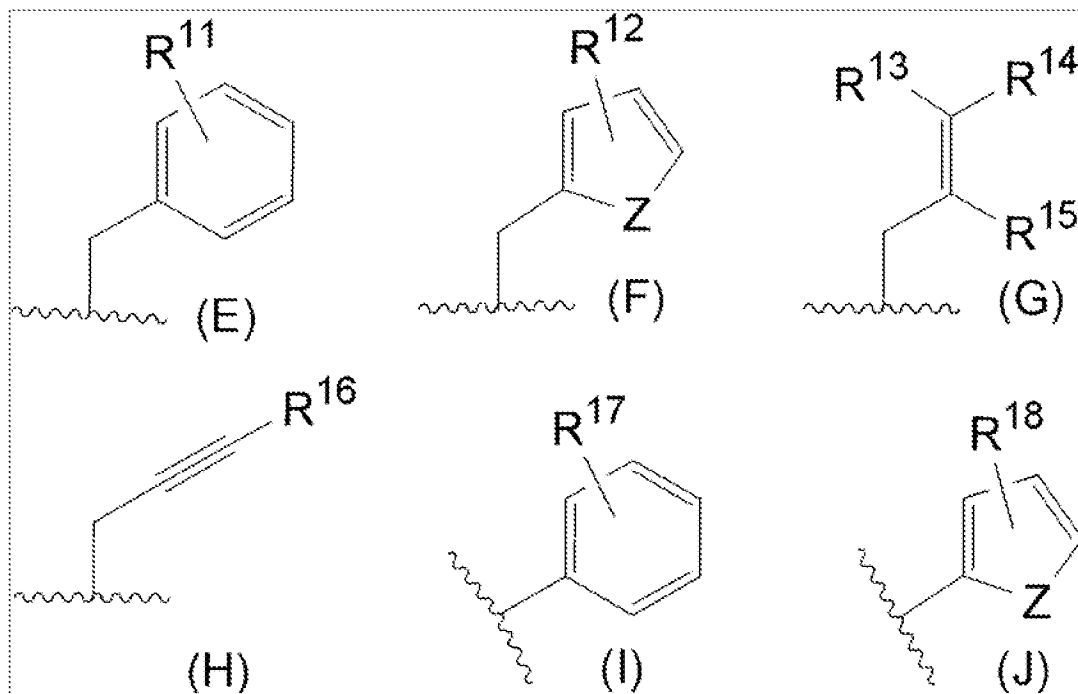


(where  $m5$  is 1, 2, or 3;  $R^8$  is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an alkoxy group that may be substituted, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted, or two  $R^8$ 's together express methylene or ethylene, and can bond with one or more carbon atoms constituting a ring and form a new ring; and  $R^9$  and  $R^{10}$  are each independently a hydrogen atom, a methyl, ethyl, propyl, or isopropyl, or  $R^9$  and  $R^{10}$  together express a cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl along with an adjacent carbon atom) or a prodrug of this compound, or a pharmaceutically acceptable salt of either of these.

## Claim 2

The compound, or prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of these, according to Claim 1, wherein  $R^1$  is a group expressed by the following Formula E, the following Formula F, the following Formula G, the following Formula H, the following Formula I, or the following Formula J:

## Sixth Chemical Formula



(where  $Z$  is an oxygen atom,  $-S(O)_p-$ , or  $-N(R^{19})-$ ;

$R^{11}$  or  $R^{17}$  is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, a cyano group, an alkylthio group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, or a haloalkoxy group, or two  $R^{11}$ 's or two  $R^{17}$ 's together are a  $C_1$  to  $C_3$  alkylenedioxy group;

R<sup>12</sup> or R<sup>18</sup> is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a cyano group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, or a haloalkoxy group;

R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> are each independently a hydrogen atom, a methyl, an ethyl, a chlorine atom, or a bromine atom;

R<sup>15</sup> is a hydrogen atom, a methyl, or an ethyl;

p is 0, 1, or 2;

R<sup>16</sup> is a hydrogen atom, a methyl, an ethyl, a cyclopropyl, or a cyclobutyl; and

R<sup>19</sup> is a hydrogen atom or an alkyl group).

#### **Claim 3**

The compound, or prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of these, according to Claim 1 or 2, wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a cyano group, an alkyl group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxy group that may be substituted, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aryloxy group that may be substituted, an aryloxy carbonyl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an aralkyloxy group that may be substituted, an aroyl group that may be substituted, or an alkyl carbonyl group that may be substituted.

#### **Claim 4**

A dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, containing as an active ingredient the compound, or prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of these, according to any of Claims 1 to 3.

#### **Claim 5**

An agent for the treatment of diabetes, containing as an active ingredient the compound, or prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of these, according to any of Claims 1 to 3.

### **Detailed Description of the Invention**

#### **Field of Technology**

##### **0001**

The present invention relates to a novel condensed pyrazole derivative that is useful as a drug. More particularly, it relates to a novel condensed pyrazole derivative that is effective as a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor. Furthermore, it relates to an agent for the treatment of diabetes, containing as an active ingredient a novel condensed pyrazole derivative that is effective as a dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor.

#### **Background Art**

##### **0002**

DPP-IV is a serine protease present over a wide range in the body, is a type of dipeptidyl aminopeptidase that hydrolyzes and releases an N-terminal dipeptide, and has a particularly powerful action on peptides containing proline as the second amino acid from the N-terminal. Therefore, DPP-IV is also called prolyl endopeptidase. DPP-IV is known to use as substrates various biological peptides related to the endocrine system, the neuroendocrine system, immunological functions, and so forth. It is known that many physiologically active peptides, such as the pancreatic polypeptide family represented by pancreatic polypeptides (PP), neuropeptide Y (NPY), and the like, the glucagon/VIP family represented by vasoactive intestinal polypeptides (VIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptides (GIP), growth hormone releasing factor (GRF), and the like, and the chemokine family, serve as substrates for DPP-IV and are influenced by activation/inactivation, metabolism acceleration, and the like (see Non-Patent Document 1).

##### **0003**

DPP-IV cleaves two amino acids (His-Ala) from the N-terminal of GLP-1. It is known that although the cleaved peptide binds weakly to a GLP-1 receptor, it has no activating action on the receptor and acts as an antagonist (see Non-Patent Document 2). GLP-1 is rapidly metabolized in

the blood by DPP-IV, and the active GLP-1 concentration in blood is increased by the inhibition of DPP-IV (see Non-Patent Document 3). GLP-1 is a peptide secreted from the intestinal tract by the ingestion of sugars, and is the main accelerating factor for the glucose-induced secretion of insulin by the pancreas. Also, GLP-1 is known to have accelerating action on insulin synthesis in pancreatic beta cells and an accelerating action on beta cell proliferation. Moreover, it is known that GLP-1 receptors also are expressed in the digestive tract and in the liver, muscles, adipose tissue, and so forth, and it is also known that in these tissues, GLP-1 acts on digestive tract activity, gastric acid secretion, the synthesis and degradation of glycogen, insulin-dependent glucose uptake, and the like. We are therefore looking forward to the development of a DPP-IV inhibitor that is effective against type 2 diabetes (non-insulin-dependent diabetes) and that brings about effects such as the acceleration of insulin secretion dependent on blood sugar level, an improvement in pancreas function, an improvement in postprandial hyperglycemia, an improvement in glucose tolerance abnormality, an improvement in insulin resistance, and so on, by raising the GLP-1 concentration in blood (see Non-Patent Document 4).

#### 0004

Various DPP-IV inhibitors have been reported. For instance, it has been reported in Patent Document 1 that xanthine derivatives having a piperazine ring or the like are effective as DPP-IV inhibitors. It has been reported in Patent Documents 2 and 3 that xanthine derivatives having a piperidine ring or the like are effective as DPP-IV inhibitors. It has been reported in Patent Document 4 that xanthine derivatives containing a 2-aminocyclohexylamino group are effective as DPP-IV inhibitors. It has been reported in Patent Document 5 that condensed imidazole derivatives are effective as DPP-IV inhibitors. It has been reported in Patent Document 6 that purine derivatives are effective as DPP-IV inhibitors. And it has been reported in Patent Document 7 that xanthine derivatives are effective as phosphodiesterase V inhibitors.

Patent Document 1: International Publication No. WO02/02560 pamphlet

Patent Document 2: International Publication No. WO02/068420 pamphlet

Patent Document 3: International Publication No. WO03/004496 pamphlet

Patent Document 4: International Publication No. WO03/024965 pamphlet

Patent Document 5: International Publication No. WO03/104229 pamphlet

Patent Document 6: International Publication No. WO04/018469 pamphlet

Patent Document 7: International Publication No. WO02/024698 pamphlet

Non-Patent Document 1: Edited by J. Langner and S. Ansorge, "Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease 2," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 477

Non-Patent Document 2: L.B. Knudsen et al., *European Journal of Pharmacology*, Vol. 318, pp. 429-435, 1996

Non-Patent Document 3: T.J. Kieffer et al., *Endocrinology*, Vol. 136, pp. 3585-3596, 1995

Non-Patent Document 4: R.A. Pederson et al., *Diabetes* Vol. 47, pp. 1253-1258, 1998

#### Summary of the Invention

##### Problems which the Invention is Intended to Solve

#### 0005

It is an object of the present invention to provide a novel compound having excellent DPP-IV inhibitory activity.

##### Means Used to Solve the Problems

#### 0006

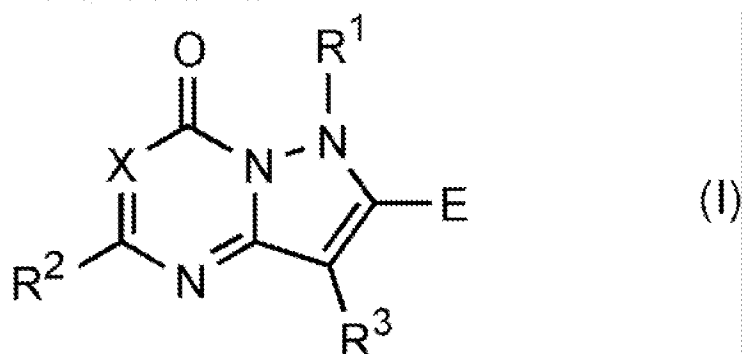
As a result of diligent study aimed at achieving the stated object, the inventors arrived at the present invention upon discovering that the following compound or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of either of these (hereinafter abbreviated as the present invention compound in some cases as necessary) has an excellent DPP-IV inhibitory effect.

#### 0007

Specifically, the present invention relates to the following:

1 A compound expressed by Formula I:

#### 0008

**First Chemical Formula**

(where  $R^1$  is a hydrogen atom, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, or a heteroaryl group that may be substituted;

$R^2$  is a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a carboxyl group, an alkyl group that may be substituted, an alkenyl group that may be substituted, an alkynyl group that may be substituted, a cycloalkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, a heteroaryl group that may be substituted, a heteroarylalkyl group that may be substituted, an alkylcarbonyl group that may be substituted, a cycloalkylcarbonyl group that may be substituted, an aroyl group that may be substituted, a heteroarylcarbonyl group that may be substituted, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, an aryloxycarbonyl group that may be substituted, an alkoxy group that may be substituted, a cycloalkyloxy group that may be substituted, an aryloxy group that may be substituted, an aralkyloxy group that may be substituted, a heteroaryloxy group that may be substituted, an alkylthio group that may be substituted, an alkylsulfinyl group that may be substituted, an alkylsulfonyl group that may be substituted, an arylthio group that may be substituted, an arylsulfinyl group that may be substituted, an arylsulfonyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carbamoyl group that may be substituted, or a nitrogen-containing saturated heterocyclic group that may be substituted;

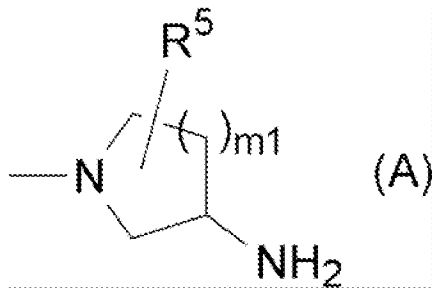
$R^3$  is a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a formyl group, a carboxyl group, an alkyl group that may be substituted, an alkenyl group that may be substituted, an alkynyl group that may be substituted, a cycloalkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, a heteroaryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, a heteroarylalkyl group that may be substituted, an alkylcarbonyl group that may be substituted, a cycloalkylcarbonyl group that may be substituted, an aroyl group that may be substituted, a heteroarylcarbonyl group that may be substituted, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, an aryloxycarbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted,

X is a nitrogen atom or  $C(R^4)$ ;

$R^4$  is a hydrogen atom or an alkyl group that may be substituted;

E is a group expressed by the following Formula A, the following Formula B, the following Formula C, or the following Formula D:

0009

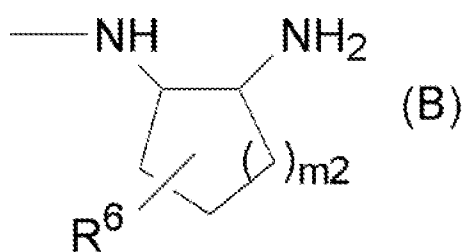
**Second Chemical Formula**

(where  $m1$  is 0, 1, 2, or 3;  $R^5$  is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an alkoxy group that may be

substituted, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted, or two  $R^5$ 's together express methylene or ethylene, and can bond with one or more carbon atoms constituting a ring and form a new ring)

0010

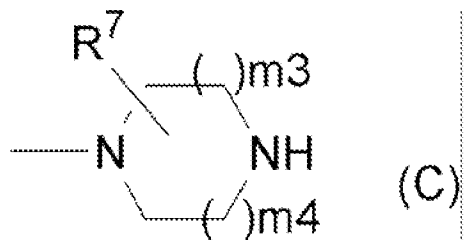
#### Third Chemical Formula



(where  $m_2$  is 0, 1, 2, or 3;  $R^6$  is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an alkoxy group that may be substituted, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted, or two  $R^6$ 's together express methylene or ethylene, and can bond with one or more carbon atoms constituting a ring and form a new ring)

0011

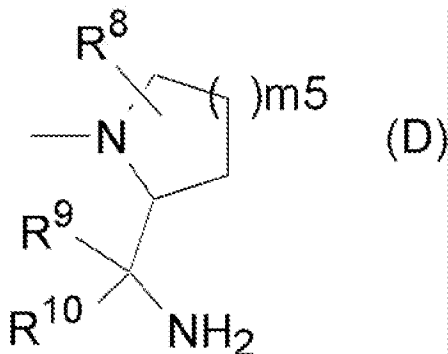
#### Fourth Chemical Formula



(where  $m_3$  and  $m_4$  are each independently 0 or 1;  $R^7$  is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an alkoxy group that may be substituted, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted, or two  $R^7$ 's together express methylene or ethylene, and can bond with one or more carbon atoms constituting a ring and form a new ring)

0012

#### Fifth Chemical Formula

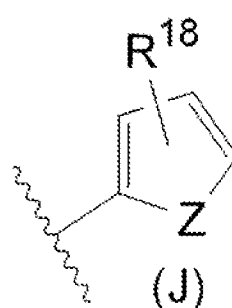
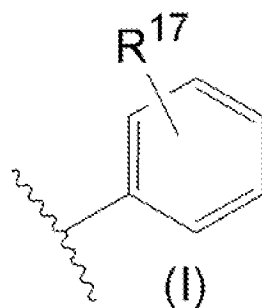
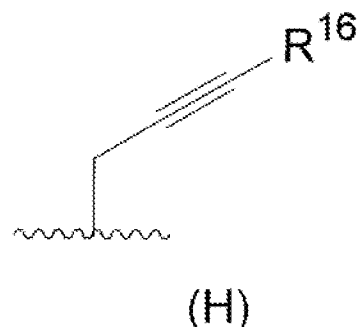
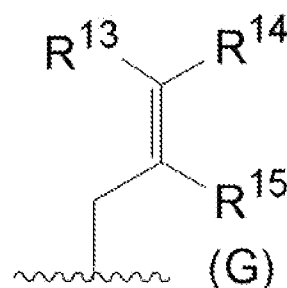
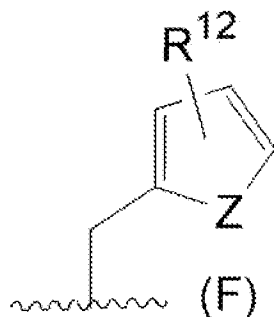
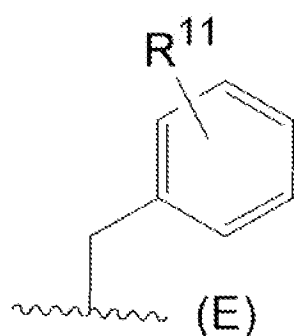


(where  $m$  is 1, 2, or 3;  $R^8$  is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, an alkoxy group that may be substituted, an alkyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an amino group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, or a carbamoyl group that may be substituted, or two  $R^8$ 's together express methylene or ethylene, and can bond with one or more carbon atoms constituting a ring and form a new ring; and  $R^9$  and  $R^{10}$  are each independently a hydrogen atom, a methyl, ethyl, propyl, or isopropyl, or  $R^9$  and  $R^{10}$  together express a cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl along with an adjacent carbon atom) or a prodrug of this compound, or a pharmaceutically acceptable salt of either of these.

2 The compound, or prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of these, according to 1, wherein  $R^1$  is a group expressed by the following Formula E, the following Formula F, the following Formula G, the following Formula H, the following Formula I, or the following Formula J:

0013

#### Sixth Chemical Formula



(where Z is an oxygen atom,  $-\text{S}(\text{O})\text{p}-$ , or  $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ ;

$R^{11}$  or  $R^{17}$  is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, a cyano group, an alkylthio group, an alkylsulfinyl group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, or a haloalkoxy group, or two  $R^{11}$ 's or two  $R^{17}$ 's together are a  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_3$  alkylendioxy group;

$R^{12}$  or  $R^{18}$  is either absent or one or two are present, each of which is independently a halogen atom, a cyano group, an alkyl group, a haloalkyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, or a haloalkoxy group;

$R^{13}$  and  $R^{14}$  are each independently a hydrogen atom, a methyl, an ethyl, a chlorine atom, or a bromine atom;

$R^{15}$  is a hydrogen atom, a methyl, or an ethyl;

p is 0, 1, or 2;

$R^{16}$  is a hydrogen atom, a methyl, an ethyl, a cyclopropyl, or a cyclobutyl; and

$R^{19}$  is a hydrogen atom or an alkyl group).

3 The compound, or prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of these, according to 1 or 2, wherein  $R^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, an alkyl group that may be substituted, a carboxyl group, an alkoxy group that may be substituted, an alkoxycarbonyl group that may be substituted, an aryl group that may be substituted, an aryloxy group that may be substituted, an aryloxycarbonyl group that may be substituted, an aralkyl group that may be substituted, an aralkyloxy group that may be substituted, an aroyl group that may be substituted, or an alkylcarbonyl group that may be substituted.

4 A dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, containing as an active ingredient the compound, or prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of these, according to any of 1 to 3.

5 An agent for the treatment of diabetes, containing as an active ingredient the compound, or prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of these, according to any of 1 to 3.

#### **Effect of the Invention**

##### **0014**

The present invention compound has excellent DPP-IV inhibitory activity and is useful as an agent for treating diabetes.

#### **Best Mode for Carrying Out the Invention**

##### **0015**

The present invention will now be described in further detail.

In this Specification, there are no particular restrictions on the number of substituents of each group defined by the phrase "that may be substituted" or "substituted," as long as the substitution is possible, and the number is 1 or more. Unless otherwise specified, the description of each group will also apply to when that group is a portion or a substituent of another group.

##### **0016**

Examples of the "halogen atom" include a fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, and iodine atom.

Examples of the "alkyl group" include linear or branched alkyl groups with 1 to 6 carbons. Specific examples include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, and 2-ethylbutyl. Preferable examples include linear or branched alkyl groups with 1 to 4 carbons. Specific examples of such groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, and tert-butyl.

Examples of the "alkenyl group" include alkenyl groups with 2 to 6 carbons. Specific examples include vinyl, propenyl, methylpropenyl, butenyl, and methylbutenyl.

Examples of the "alkynyl group" include alkynyl groups with 2 to 6 carbons. Specific examples include ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, butynyl, pentynyl, and hexynyl.

Examples of the "cycloalkyl group" include cycloalkyl groups with 3 to 10 carbons. Specific examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantyl, and norbornyl. Preferable examples include cycloalkyl groups with 3 to 6 carbons. Specific examples of such groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

##### **0017**

Examples of the "aryl group" include aryl groups with 6 to 10 carbons. Specific examples include phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl.

Examples of the "aralkyl group" include groups in which an aryl group is bonded to an alkylene chain. Specific examples include benzyl, 2-phenylethyl, and 1-naphthylmethyl.

Examples of the "alkylene chain" include alkylene chains with 1 to 3 carbons. Specific examples include methylene, ethylene, and trimethylene.

Examples of the "heteroaryl group" include 5- to 10-member monocyclic or polycyclic groups containing one or more (such as 1 to 4) heteroatoms selected from among a nitrogen atom, sulfur atom, and oxygen atom. Specific examples include pyrrolyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, furyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl, pyridazyl, quinolyl, isoquinolyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, indolyl, imidazol-2-yl, naphthylidynyl, and dibenzofuranyl. Preferable examples include 5- or 6-member groups containing a hetero atom selected from among a nitrogen atom, sulfur atom, and oxygen atom. Specific examples of such groups include pyridyl, thienyl, and furyl.

Examples of the heteroaryl portion of the "heteroarylalkyl group" include the groups listed above as examples of the heteroaryl group.

**0018**

Examples of the "alkylcarbonyl group" include alkylcarbonyl groups with 2 to 4 carbons. Specific examples include acetyl, propionyl, and butyryl.

Examples of the "cycloalkylcarbonyl group" include cycloalkylcarbonyl groups with 4 to 11 carbons. Specific examples include cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, adamantylcarbonyl, and norbornylcarbonyl. Preferable examples include cycloalkylcarbonyl groups with 4 to 7 carbons. Specific examples of such groups include cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, and cyclohexylcarbonyl.

Examples of the "aroyl group" include aroyl groups with 7 to 11 carbons. Specific examples include benzoyl, 1-naphthoyl, and 2-naphthoyl.

Examples of the heteroaryl portion of the "heteroarylcarbonyl group" include the groups listed above as examples of the heteroaryl group.

Examples of the "alkoxycarbonyl group" include alkoxycarbonyl groups with 2 to 5 carbons. Specific examples include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, 2-propoxycarbonyl, and tert-butoxycarbonyl.

Examples of the "aryloxycarbonyl group" include aryloxycarbonyl groups with 7 to 11 carbons. Specific examples include phenyloxy-carbonyl, 2-naphthyloxy-carbonyl, and 1-naphthyloxy-carbonyl.

**0019**

Examples of the "alkoxy group" include alkoxy groups with 1 to 4 carbons. Specific examples include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, and tert-butoxy.

Examples of the "cycloalkyloxy group" include cycloalkyloxy groups with 3 to 10 carbons. Specific examples include cyclopropyloxy, cyclobutoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, adamantyloxy, and norbornyloxy. Preferable examples include cycloalkyloxy groups with 3 to 6 carbons. Specific examples of such groups are cyclopropyloxy, cyclobutoxy, cyclopentyloxy, and cyclohexyloxy.

Examples of the "aryloxy group" include aryloxy groups with 6 to 10 carbons. Specific examples include phenoxy, 1-naphthyloxy, and 2-naphthyloxy.

Examples of the aralkyl portion of the "aralkyloxy group" include the groups listed above as

examples of the aralkyl group. Specific examples include benzyloxy and 2-phenylethoxy.

Examples of the heteroaryl portion of the "heteroaryloxy group" include the groups listed above as examples of the heteroaryl group.

#### 0020

Examples of the "alkylthio group" include alkylthio groups with 1 to 6 carbons. Specific examples include methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, and hexylthio. Preferable examples include alkylthio groups with 1 to 4 carbons. Specific examples of such groups include methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, and tert-butylthio.

Examples of the "alkylsulfinyl group" include alkylsulfinyl groups with 1 to 6 carbons. Specific examples include methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, isopropylsulfinyl, butylsulfinyl, pentylsulfinyl, and hexylsulfinyl. Preferable examples include alkylsulfinyl groups with 1 to 4 carbons. Specific examples of such groups include methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, isopropylsulfinyl, and butylsulfinyl.

Examples of the "alkylsulfonyl group" include alkylsulfonyl groups with 1 to 6 carbons. Specific examples include methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, pentylsulfonyl, and hexylsulfonyl. Preferable examples include alkylsulfonyl groups with 1 to 4 carbons. Specific examples of such groups are methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, and butylsulfonyl.

Examples of the "arylthio group" include arylthio groups with 6 to 10 carbons. Specific examples include phenylthio, 1-naphthylthio, and 2-naphthylthio.

Examples of the "arylsulfinyl group" include arylsulfinyl groups with 6 to 10 carbons. Specific examples include phenylsulfinyl, 1-naphthylsulfinyl, and 2-naphthylsulfinyl.

Examples of the "arylsulfonyl group" include arylsulfonyl groups with 6 to 10 carbons. Specific examples include phenylsulfonyl, tosyl, 1-naphthylsulfonyl, and 2-naphthylsulfonyl.

#### 0021

Examples of the "nitrogen-containing saturated heterocyclic group" include 5- or 6-member saturated heterocycles which have one or two nitrogen atoms and may further have an oxygen atom or a sulfur atom. Specific examples include pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, hexamethyleniminyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, oxoimidazolidinyl, dioxoimidazolidinyl, oxooxazolidinyl, dioxooxazolidinyl, dioxothiazolidinyl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydropyridinyl.

#### 0022

Examples of the substituent in the "alkyl group that may be substituted" include (1) halogen atoms, (2) hydroxyl group, (3) cyano group, (4) carboxyl group, (5) cycloalkyl groups that may be substituted, (6) aryl groups that may be substituted, (7) nitrogen-containing heteroaryl groups that may be substituted, (8) aroyl groups that may be substituted, (9) nitrogen-containing heteroarylcarbonyl groups that may be substituted, (10) arylaminocarbonyl groups that may be substituted, (11) nitrogen-containing heteroarylaminocarbonyl groups that may be substituted, (12) aryloxy groups that may be substituted, (13) arylsulfonyl groups that may be substituted, (14) aralkylsulfonyl groups that may be substituted, (15) alkoxy groups that may be substituted, (16) cycloalkyloxy groups that may be substituted, (17) alkoxycarbonyl groups that may be substituted,

(18) aryloxy carbonyl groups that may be substituted, (19) amino groups that may be substituted, (20) carbamoyl groups that may be substituted, (21) alkylsulfonyl groups, (22) vinyl groups that may be substituted, (23) ethynyl groups that may be substituted, (24) alkenyloxy groups that may be substituted, and (25) alkynyloxy groups that may be substituted.

#### 0023

Some of the items (1) to (25) listed above will now be described in detail.

#### 0024

Examples of the substituents of the "cycloalkyl groups that may be substituted" of (5) above include alkyl groups, aralkyl groups, alkoxy groups, and a fluorine atom.

Examples of the substituents of the "aryl groups that may be substituted" of (6) above include the following.

- (a) a hydroxyl group,
- (b) halogen atoms,
- (c) alkyl groups,
- (d) cycloalkyl groups,
- (e) alkoxy groups,
- (f) cycloalkyloxy groups,
- (g) alkyl groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, perfluoroethyl, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethyl, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, methoxypropyl, and ethoxypropyl),
- (h) alkoxy groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, perfluoroethoxy, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, and ethoxypropoxy),
- (i) phenyl groups that may be substituted with the following (aa), (bb), or (cc):
  - (aa) alkoxy groups that may be substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, perfluoroethoxy, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, or ethoxypropoxy),
  - (bb) an alkyl group that may be substituted with a halogen atom (such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, perfluoroethyl, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethyl, or 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethyl),
  - (cc) a halogen atom,
- (j) a cyano group,
- (k) carboxyl groups,
- (l) alkoxycarbonyl groups,
- (m) carbamoyl groups that may be substituted with an alkyl group (such as carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, and diethylcarbamoyl),
- (n) alkylsulfonyl groups,

- (o) methylenedioxy,
- (p) ethylenedioxy, and
- (q) phenyloxy.

**0025**

Examples of the nitrogen-containing heteroaryl in the "nitrogen-containing heteroaryl groups that may be substituted" in (7) above include 5- to 10-member cyclic groups with 1 or 2 nitrogen atoms. Specific examples include pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, indolyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, naphthylidiny, quinoxaliny, 2-quinolinonyl, and 2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl.

Examples of the substituent in the "nitrogen-containing heteroaryl groups that may be substituted" include:

- (a) a hydroxyl group,
- (b) halogen atoms,
- (c) alkyl groups,
- (d) alkyl groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, perfluoroethyl, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethyl, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethyl, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, and ethoxypropoxy),
- (e) alkoxy groups,
- (f) alkoxy groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, perfluoroethoxy, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, and ethoxypropoxy),
- (g) a cyano group,
- (h) carboxyl groups,
- (i) alkoxycarbonyl groups,
- (j) carbamoyl groups that may be substituted with an alkyl group (such as carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, and diethylcarbamoyl),
- (k) aryl groups, and
- (l) amino groups.

**0026**

Examples of the substituent in the "aryl groups that may be substituted" of (8) above include those listed as examples of the substituent in the "aryl groups that may be substituted" of (6) above.

Examples of the substituent in the "nitrogen-containing heteroarylcarbonyl groups that may be substituted" of (9) above include those listed as examples of the substituent of the "nitrogen-containing heteroaryl groups that may be substituted" of (7) above.

Examples of the substituent in the "arylamino carbonyl groups that may be substituted" of (10) above include those listed as examples of the substituent of the "aryl groups that may be substituted" of (6) above.

Examples of the substituent in the "nitrogen-containing heteroarylamino carbonyl groups that may be substituted" of (11) above include those listed as examples of the substituent of the "nitrogen-containing heteroaryl groups that may be substituted" of (7) above.

Examples of the substituent in the "aryloxy groups that may be substituted" of (12) above and the "arylsulfonyl groups that may be substituted" of (13) above include those listed as examples of the substituent of the "aryl groups that may be substituted" of (6) above.

Examples of the aralkyl portion of the "aralkylsulfonyl groups that may be substituted" of (14) above include those listed as examples of aralkyl groups above.

Examples of the substituent in the "aralkylsulfonyl groups that may be substituted" include those listed as examples of the substituent of the "aryl groups that may be substituted" of (6) above.

#### 0027

Examples of the substituent in the "alkoxy groups that may be substituted" of (15) above include the following:

- (a) a hydroxyl group,
- (b) carboxyl groups,
- (c) alkyl groups,
- (d) alkoxy groups,
- (e) alkylcarbonyloxy groups (such as methylcarbonyloxy, ethylcarbonyloxy, propylcarbonyloxy, isopropylcarbonyloxy, butylcarbonyloxy and tert-butylcarbonyloxy),
- (f) alkoxycarbonyl groups,
- (g) amino groups substituted with an alkyl group,
- (h) carbamoyl groups substituted with an alkyl group,
- (i) sulfamoyl groups substituted with an alkyl group,
- (j) ureido groups substituted with an alkyl group,
- (k) alkoxycarbonyloxy groups (such as methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, 2-propoxycarbonyloxy, and tert-butoxycarbonyloxy),
- (l) cycloalkyloxy carbonyloxy groups (such as cyclopentyloxy carbonyloxy, cyclohexyloxy carbonyloxy, and cycloheptyloxy carbonyloxy),
- (m) phenyl groups that may be substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-ethoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 2-isopropoxyphenyl, and 3-isopropoxyphenyl),
- (n) 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl,
- (o) 5-oxo-2-tetrahydrofuranyl,
- (p) 1,3-dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyl,
- (q) tetrahydrofuranyl,
- (r) nitrogen-containing saturated heterocyclic groups,
- alkoxy groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, perfluoroethoxy, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, and ethoxypropoxy),
- (t) cycloalkyl groups,
- (u) cycloalkyl groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as 2-fluorocyclopropyl, 2-methoxycyclopropyl, 2-fluorocyclobutyl, 3-fluorocyclobutyl, and 3-methoxycyclobutyl), and
- (v) halogen atoms.

#### 0028

Examples of the substituent in the "cycloalkyloxy groups that may be substituted" of (16) above and the "alkoxycarbonyl groups that may be substituted" of (17) include those listed as

examples of the substituent in the "alkoxy groups that may be substituted" of (15) above.

Examples of the substituent in the "aryloxy carbonyl groups that may be substituted" of (18) above include those listed as examples of the substituent in the "aryl groups that may be substituted" of (6) above.

**0029**

Examples of the substituent in the "amino groups that may be substituted" of (19) above include the following:

- (a) alkyl groups,
- (b) alkyl carbonyl groups,
- (c) aryl groups,
- (d) alkyl sulfonyl groups,
- (e) aryl sulfonyl groups,
- (f) aryl groups that may be substituted (examples of the substituent include halogen atoms, alkyl groups, and alkoxy groups),
- (g) alkoxycarbonylmethyl groups (the carbon atom of the methyl portion may be substituted with one or two alkyl groups, and the two alkyl groups on the carbon atom of the methyl portion may bind together to form cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl along with the carbon atom of the methyl portion), and
- (h) aralkyl groups.

An example of an amino group that may be substituted is (i) imides.

**0030**

Examples of the substituent in the "carbamoyl groups that may be substituted" of the (20) above include alkyl groups. The two substituents of the carbamoyl group may bind together to form an aliphatic heterocyclic ring which may contain carbon, nitrogen, or oxygen, such as pyrrolidine (that may be substituted with a hydroxyl group), piperidine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine oxide, thiomorpholine dioxide, piperazine (the nitrogen atom of the piperazine may be substituted with methyl or ethyl), or the like.

Specific examples of the "carbamoyl groups that may be substituted" include carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, methylpropylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, cyclopropylmethylcarbamoyl, pyrrolidinocarbonyl, piperidinocarbonyl, and morpholinocarbonyl.

**0031**

Examples of the substituent in the "vinyl groups that may be substituted" of (22) above include halogen atoms and alkyl groups.

Specific examples of substituted vinyl groups include 1-propylene, 2-methyl-1-propylene, and 2-chloro-1-propylene.

Examples of the substituent in the "ethynyl groups that may be substituted" of (23) above include alkyl groups and cycloalkyl groups.

Specific examples of substituted ethynyl groups include ethylidyne, propylidyne, and 2-cyclopropyl-1-ethylidyne.

Examples of the "alkenyloxy groups that may be substituted" of (24) above and the "alkynyloxy groups that may be substituted" of (25) include those listed as examples of the substituent in the "alkenyl groups that may be substituted" or "alkynyl groups that may be substituted" discussed below.

**0032**

Examples of the substituent in the "alkylthio groups that may be substituted," "alkylsulfinyl groups that may be substituted," and "alkylsulfonyl groups that may be substituted" includes those listed as examples of the substituent in the above-mentioned "alkyl groups that may be substituted."

**0033**

Examples of the substituent in the "alkenyl groups that may be substituted" and the "alkynyl groups that may be substituted" include the following:

- (1) a hydroxyl group,
- (2) halogen atoms,
- (3) alkyl groups,
- (4) alkyl groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, perfluoroethyl, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethyl, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, methoxypropyl, and ethoxypropyl),
- (5) alkoxy groups,
- (6) alkoxy groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, perfluoroethoxy, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, and ethoxypropoxy),
- (7) phenyl groups or aryl groups that may be substituted with the following (aa), (bb), or (cc):
  - (aa) an alkoxy group that may be substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, perfluoroethoxy, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy or ethoxypropoxy),
  - (bb) an alkyl group that may be substituted with a halogen atom (such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, perfluoroethyl, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethyl, and 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethyl), and
  - (cc) a halogen atom,
- (8) a cyano group,
- (9) carboxyl groups,
- (10) alkoxy carbonyl groups,
- (11) carbamoyl groups that may be substituted with an alkyl group (such as carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, and diethylcarbamoyl),
- (12) alkylsulfonyl groups, and
- (13) phenyloxy.

**0034**

Examples of the substituent in the "cycloalkyl groups that may be substituted" include those listed as examples of the substituent in the (5) "cycloalkyl groups that may be substituted" as the substituent of the above-mentioned "alkyl groups that may be substituted."

**0035**

Examples of the substituent of the "optionally substituted aryl group" include the following:

- (1) a hydroxyl group,
- (2) halogen atoms,
- (3) alkyl groups,
- (4) alkyl groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, perfluoroethyl, 2-fluoro-1-

(fluoromethyl)ethyl, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, methoxypropyl, and ethoxypropyl).

(5) phenyl groups that may be substituted with the following (aa), (bb), or (cc):

(aa) an alkoxy group that may be substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, perfluoroethoxy, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy, 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, and ethoxypropoxy),

(bb) an alkyl group that may be substituted with a halogen atom (such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, perfluoroethyl, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethyl, and 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethyl),

(cc) a halogen atom,

(6) a cyano group,

(7) a carboxyl group,

(8) alkoxycarbonyl groups that may be substituted with a halogen atom (such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, fluoromethoxycarbonyl, difluoromethoxycarbonyl, 2,2-difluoroethoxycarbonyl, 2,2,2-trifluoroethoxycarbonyl, methoxycarbonyl, and ethoxycarbonyl),

(9) carbamoyl groups that may be substituted with an alkyl group (such as carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, and diethylcarbamoyl),

(10) alkylsulfonyl groups,

(11) methylenedioxy group,

(12) ethylenedioxy group,

(13) phenoxy groups that may be substituted (examples of the substituent include halogen atoms, alkyl groups, and alkoxy groups),

(14) nitrogen-containing saturated heterocyclic groups (such as pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, and piperazinyl (a nitrogen atom of the piperazinyl may be substituted with methyl, ethyl, or propyl, for example)),

(15) a hydroxyl group, an oxo group, a carboxyl group, a carboxymethyl group, an alkoxycarbonyl group, an alkoxycarbonylalkyl group (e.g., methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl, or isopropoxycarbonylmethyl), an alkyl group, a fluoroalkyl group (e.g., fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, or perfluoroethyl), an alkoxyalkyl group (e.g., methoxymethyl, ethoxymethyl, or isopropoxymethyl), a cycloalkyloxyalkyl group (e.g., cyclopropyloxymethyl, cyclopropyloxyethyl, or cyclobutyloxy), an alkoxy group, a cycloalkyloxy group, or a cycloalkyloxy group that may be substituted with a halogen atom (e.g., cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, 3-carboxycyclobutyloxy, 3-methoxycarbonylcyclobutyloxy, 3-ethoxycarbonylbutyloxy, 2-methylcyclopropyloxy, 2-fluorocyclopropyloxy, 3-methoxycyclobutyloxy, 3-fluorocyclobutyloxy, 3,3-difluorocyclobutyloxy, and 3-(2-fluoroethyl)cyclobutyloxy),

(16) a hydroxyl group, an oxo group, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group, a cycloalkyl group, an alkoxy group, a cycloalkyloxy group, an oxygen-containing heterocyclic group that may be substituted (such as a 5- or 6-member saturated heterocyclic group having an oxygen atom, specific examples of which include tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl; examples of the substituent include a halogen atom, an oxo group, and an alkoxy group), or an alkoxy group that may be substituted with a halogen atom (such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, 2-hydroxyethoxy, carboxymethoxy, methoxycarbonylmethoxy, ethoxycarbonylmethoxy, tert-butoxycarbonylmethoxy, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, isopropoxymethoxy, cyclopropyloxymethoxy, cyclobutyloxymethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, perfluoroethoxy, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethoxy, and 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethoxy),

(17) difluoromethylenedioxy,

(18) alkenyl groups that may be substituted with a halogen atom (such as vinyl, propenyl, methylpropenyl, butenyl, and methylbutenyl),

(19) amino groups that may be substituted with an alkyl group (such as amino, methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino, methylethylamino, and diethylamino),

(20) alkylcarbonyl groups,

(21) alkylcarbonyloxy groups (such as methylcarbonyloxy, ethylcarbonyloxy, and isopropylcarbonyloxy),

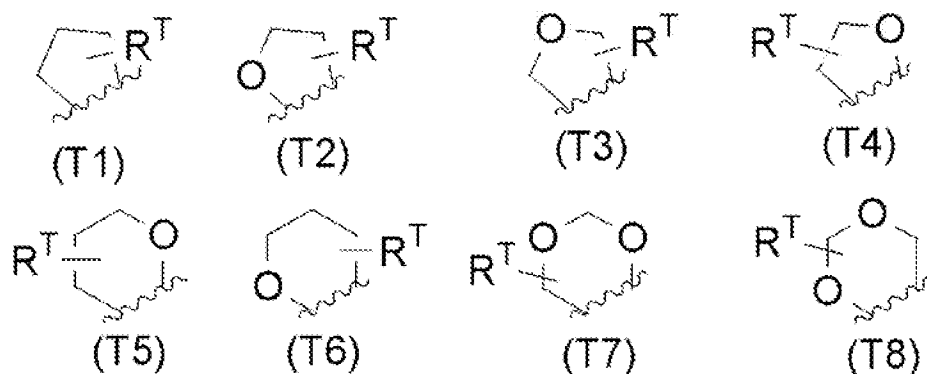
(22) cycloalkyl groups that may be substituted with a fluorine atom (such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, 2-fluorocyclopropyl, 2-fluorocyclobutyl, 3-fluorocyclobutylcyclobutyl, adamantyl, and norbornyl),

(22) [sic] cycloalkylcarbonyl groups that may be substituted with a fluorine atom (such as cyclopropylcarbonyl, 2-fluorocyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, and cyclopentylcarbonyl),

(23) groups expressed by the following Formulas T1 to T8:

0036

#### Seventh Chemical Formula



(where  $R^T$  either absent or one or more are present, each of which is independently a halogen atom, a hydroxyl group, an oxo group, a carboxyl group, an alkyl group that may be substituted (examples of the substituent include halogen atoms and alkoxy groups), an alkoxycarbonyl group

that may be substituted (examples of the substituent include halogen atoms and alkoxy groups), an alkoxy group that may be substituted (examples of the substituent include halogen atoms and alkoxy groups), a carbamoyl group that may be substituted (examples of the substituent include alkyl groups), or a saturated heterocyclic group oxycarbonyl group (examples of the saturated heterocyclic group include 5- or 6-member saturated heterocyclic groups having one or two oxygen atoms, nitrogen atoms, and/or sulfur atoms, specific examples of which include tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrodioxothiopyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, and thiazolidinyl), or two R<sup>T</sup>'s together express methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, or butenylene and bond to one or two of the carbon atoms constituting the ring, to form a new ring).

**0037**

Examples of the substituents in the "heteroaryl group that may be substituted," "aralkyl group that may be substituted," "heteroarylalkyl group that may be substituted," "aroyl group that may be substituted," "heteroarylcarbonyl group that may be substituted," "aryloxy carbonyl group that may be substituted," "aryloxy group that may be substituted," "aralkyloxy group that may be substituted," "heteroarylalkoxy group that may be substituted," "aryltio group that may be substituted," "arylsulfinyl group that may be substituted," and "arylsulfonyl group that may be substituted" include those listed as examples of the substituent in the above-mentioned "aryl group that may be substituted."

**0038**

Examples of the substituent in the "alkylcarbonyl groups that may be substituted" include halogen atoms, alkoxy groups, and cycloalkyl groups.

**0039**

Examples of the substituent in the "cycloalkylcarbonyl groups that may be substituted" include halogen atoms and alkoxy groups.

**0040**

Examples of the substituent in the "alkoxy groups that may be substituted" and the "alkoxycarbonyl groups that may be substituted" include those listed as examples of the substituent in (15) the "alkoxy groups that may be substituted" as the substituent of the above-mentioned "alkyl groups that may be substituted."

**0041**

Examples of the substituent in the "cycloalkyloxy groups that may be substituted" and the "cycloalkyloxy carbonyl groups that may be substituted" include those listed as examples of the substituent in (5) the "cycloalkyl groups that may be substituted" as the substituent of the above-mentioned "alkyl groups that may be substituted."

**0042**

Examples of the substituent in the "amino groups that may be substituted" include those listed as examples of the substituent in (19) the "amino groups that may be substituted" as the substituent of the above-mentioned "alkyl groups that may be substituted."

**0043**

Examples of the substituent in the "carbamoyl group that may be substituted" include the following:

(1) alkyl groups, or

(2) aryl groups that may be substituted with the following (aa), (bb), or (cc):

(aa) a halogen atom,

(bb) an alkoxy group that may be substituted with a halogen atom (such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, perfluoroethoxy, 2-fluoro-1-

(fluoromethyl)ethoxy, or 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethoxy).

(cc) an alkyl group that may be substituted with a halogen atom (such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl [sic], fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, perfluoroethyl, 2-fluoro-1-(fluoromethyl)ethyl, or 1-(difluoromethyl)-2,2-difluoroethyl).

Specific examples of the "carbamoyl groups that may be substituted" include carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, phenylcarbamoyl, and phenylmethylcarbamoyl.

The two substituents of the carbamoyl group may bind together to form a 5- to 7-member aliphatic heterocycle which may contain carbon, nitrogen, oxygen, or sulfur, such as pyrrolidine, piperidine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine oxide, thiomorpholine dioxide, or piperazine (a nitrogen atom of the piperazine may be substituted with methyl, ethyl, or propyl). Specific examples include pyrrolidinocarbamoyl, piperidinocarbamoyl, and morpholinocarbamoyl.

#### 0044

Examples of the substituent in the "nitrogen-containing saturated heterocyclic groups that may be substituted" include the following:

- (1) halogen atoms,
- (2) alkyl groups,
- (3) alkyl groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, perfluoroethyl, and methoxyethyl),
- (4) alkoxy groups,
- (5) alkoxy groups substituted with a halogen atom or an alkoxy group (such as fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy, methoxypropoxy, and ethoxypropoxy),
- (6) a cyano group, and
- (7) an oxo group.

#### 0045

When two  $R^{5'}$ s,  $R^{6'}$ s,  $R^{7'}$ s, or  $R^{8'}$ s are present, they may be on the same or different carbons.

#### 0046

When we say that two  $R^{5'}$ s,  $R^{6'}$ s,  $R^{7'}$ s, or  $R^{8'}$ s together express methylene or ethylene and bond with one or more carbon atoms constituting a ring and form a new ring, we mean that they form a spiro ring or bicyclo ring through the same or different carbons.

When we say that two  $R^{7'}$ s together express methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, or butenyne and bond to one or two of the carbon atoms constituting the ring, to form a new ring, we mean that they form a spiro ring or bicyclo ring through the same or different carbons.

#### 0047

Examples of the "haloalkoxy group" include alkoxy groups with 1 to 4 carbons and substituted with a halogen atom. Specific examples include fluoromethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy.

#### 0048

Examples of the "haloalkyl group" include alkyl groups with 1 to 4 carbons and substituted with a halogen atom. Specific examples include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, and perfluoroethyl.

#### 0049

Examples of the " $C_1$  to  $C_3$  alkylenedioxy group" include methylenedioxy, ethylenedioxy, and

trimethylenedioxy.

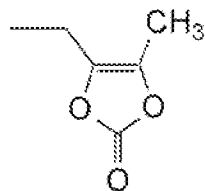
**0050**

The term "prodrug" here refers to substances that are readily hydrolyzed in the body to regenerate the compound (I) of the present invention. Specific examples include compounds in which the amino group of the compound expressed by Formula I is derived from -NHQ. Q here is defined as follows:

(1)

**0051**

**Eighth Chemical Formula**



(2) -COR<sup>20</sup>

(3) -COO-CR<sup>21</sup>(R<sup>22</sup>)-OCOR<sup>23</sup>

(4) -COOR<sup>24</sup>

(In the formulas, R<sup>20</sup> is a hydrogen atom, an alkyl group, or an aryl group that may be substituted; R<sup>21</sup> and R<sup>22</sup> are each independently a hydrogen atom or an alkyl group; R<sup>23</sup> is a hydrogen atom, an alkyl group, an aryl group, or a benzyl group; and R<sup>24</sup> is an alkyl group or a benzyl group.)

Preferable examples of Q include the group of (1) and the groups of (3). Preferable examples of the groups of (3) include groups in which R<sup>21</sup> is a hydrogen atom, R<sup>22</sup> is a hydrogen atom, methyl, or ethyl, and R<sup>23</sup> is a hydrogen atom, methyl, or ethyl. These compounds can be manufactured by a conventional method (such as J. Med. Chem. 35, 4727 (1992), and WO 01/40180). The prodrug may also be one which changes back to the original compound under physiological conditions, as described in "Development of Pharmaceuticals, Vol. 7, Molecular Design," pp. 163-198, Hirokawa Shoten, 1990.

**0052**

Examples of the "pharmaceutically acceptable salt" include inorganic acid salts such as hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, phosphates, and nitrates, and organic acid salts such as acetates, propionates, oxalates, succinates, lactates, malates, tartrates, citrates, maleates, fumarates, methanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, and ascorbates.

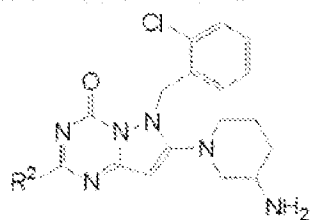
**0053**

The present invention encompasses compounds expressed by Formula I, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of these. The present invention also encompasses hydrates or solvates (such as ethanol solvate) of these. Furthermore, the present invention encompasses all tautomers, all existing stereoisomers, and all crystal forms of the compound (I) of the present invention.

Examples of the compound of the present invention are given below, but the present invention compound is not limited to these.

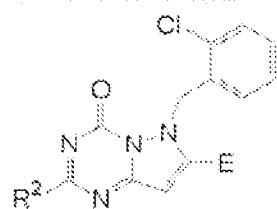
**0054**

## Ninth Chemical Formula



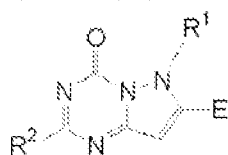
Compound No.	R <sup>2</sup>	Compound No.	R <sup>2</sup>	Compound No.	R <sup>2</sup>
1	CN	14	OEt	25	
2	CO <sub>2</sub> H	15		26	
3	CO <sub>2</sub> Et	16		27	
4	CO <sub>2</sub> Me	17		29	
5	CF <sub>3</sub>	18		30	
6	NEt <sub>2</sub>	19		31	
7		20		32	
8		21		33	
9		22		34	
10		23			
11		24			
12					
13					

## Tenth Chemical Formula



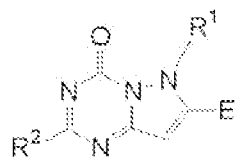
Compound No.	R <sup>2</sup>	E	Compound No.	R <sup>2</sup>	E
35			43		
36			44		
37			45		
38			46		
39			47		
40			48		
41			49		
42			50		

## Eleventh Chemical Formula



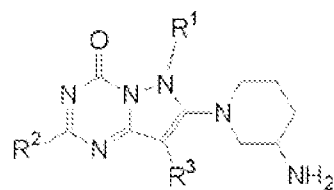
Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E	Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E
51				59		CN	
52				60		CO <sub>2</sub> Me	
53				61			
54				62			
55				63		CO <sub>2</sub> Me	
56				64		CO <sub>2</sub> H	
57				65			
58				66		CO <sub>2</sub> Me	

## Twelfth Chemical Formula



Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E	Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E
67				75			
68				76			
69				77		CN	
70				78		CN	
71				79		CO <sub>2</sub> Et	
72		CN		80		CO <sub>2</sub> Et	
73		CN		81		CO <sub>2</sub> Et	
74				82		CN	

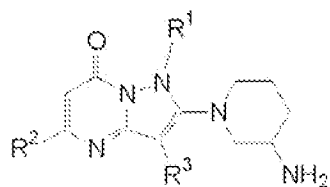
## Thirteenth Chemical Formula



Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
83			CN	91		CN	
84			CN	92		CN	
85			CN	93			C(O)CH <sub>3</sub>
86		CN		94		CO <sub>2</sub> Me	C(O)CH <sub>3</sub>
87		CO <sub>2</sub> Me		95			
88		CN		96			Cl
89			CN	97		CN	
90				98		CN	

【0059】

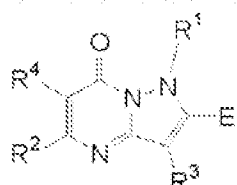
## Fourteenth Chemical Formula



Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
99		CO <sub>2</sub> Me	H	107		CO <sub>2</sub> Me	C(O)CH <sub>3</sub>
100		CN	H	108		CO <sub>2</sub> Me	
101		C(O)NH <sub>2</sub>	CN	109		CN	
102		CO <sub>2</sub> H	Cl	110		C(O)NH <sub>2</sub>	
103		CO <sub>2</sub> Me		111		C(O)NH <sub>2</sub>	
104		CN	H	112			H
105		CO <sub>2</sub> Me	CN	113		CO <sub>2</sub> Et	CN
106		CO <sub>2</sub> H	H	114			H

[0060]

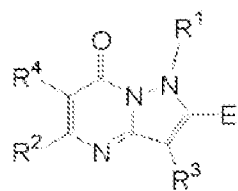
## Fifteenth Chemical Formula



Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	E
115		CF <sub>3</sub>	H		
116		CN	H		
117		CN	H		
118		CN	H		
119		CF <sub>3</sub>	CN		
120		CF <sub>3</sub>	H		
121		CO <sub>2</sub> Me	H		
122		CF <sub>3</sub>	CN		
123		CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>		

0061

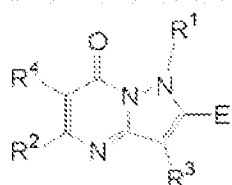
## Sixteenth Chemical Formula



Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	E
124		CF <sub>3</sub>	H		
125		CN	H		
126		CN	H		
127		CN	H		
128		CF <sub>3</sub>	CN		
129		CF <sub>3</sub>	CN		
130		CO <sub>2</sub> Me	H		
131		CF <sub>3</sub>	CN		
132		CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>		

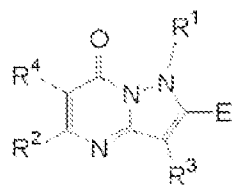
【0062】

## Seventeenth Chemical Formula



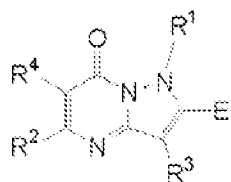
Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	E
133		CF <sub>3</sub>			
134		CN			
135		CN		CH <sub>3</sub>	
136		CN		CH <sub>3</sub>	
137		CF <sub>3</sub>			
138		CN		CH <sub>3</sub>	
139		CN		CH <sub>3</sub>	
140		CN		CH <sub>3</sub>	
141		CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	

## Eighteenth Chemical Formula



Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	E
142		CF <sub>3</sub>			
143		CN		CH <sub>3</sub>	
144		CN		CH <sub>3</sub>	
145		CN			
146		CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
147		CN			
148		CN			
149		CN		CH <sub>3</sub>	
150		CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	

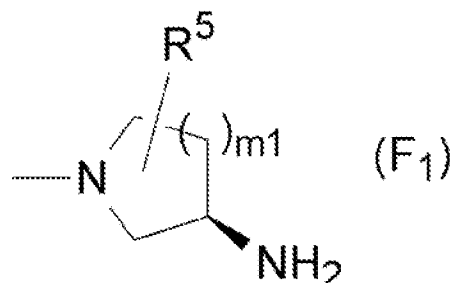
## Nineteenth Chemical Formula



Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	E
151		CH <sub>3</sub>			
152			C(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
153			H	CH <sub>3</sub>	
154			CN		
155			CN	CH <sub>3</sub>	
156		CH <sub>3</sub> C(O)			
157			H	CH <sub>3</sub>	
158			C(O)CH <sub>3</sub>		
159			CN	CH <sub>3</sub>	

In the compounds having the above compound numbers 1 to 159, if the portion corresponding to E described in item 1 is an unsubstituted or substituted 3-aminoazetidin-1-yl group, an unsubstituted or substituted 3-aminopyrrolidin-1-yl group, an unsubstituted or substituted 3-aminopiperidin-1-yl group, or an unsubstituted or substituted (3-amino)hexahydroazepin-1-yl group, then compounds whose amino group at the 3-position has an absolute configuration expressed by the following Formula F<sub>1</sub> are more favorable.

0066

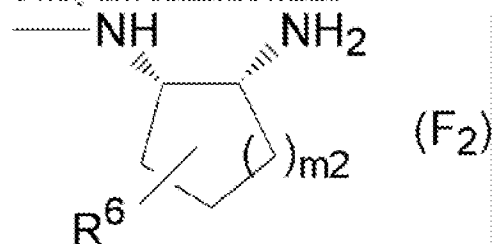
**Twentieth Chemical Formula**

(Where m<sub>1</sub> and R<sup>5</sup> are defined the same as in item 1 above.)

0067

In the compounds having the above compound numbers 1 to 159, if the portion corresponding to E described in item 1 is an unsubstituted or substituted (2-aminocycloalkyl)amino group, then compounds whose amino groups at the 1-position and 2-position have an absolute configuration expressed by the following Formula F<sub>2</sub> are more favorable.

0068

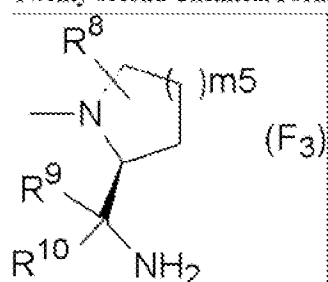
**Twenty-first Chemical Formula**

(Where m<sub>2</sub> and R<sup>6</sup> are defined the same as in item 1 above.)

0069

In the compounds having the above compound numbers 1 to 159, if the portion corresponding to E described in item 1 is an unsubstituted or substituted 2-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl group, an unsubstituted or substituted 2-(aminomethyl)piperidin-1-yl group, or an unsubstituted or substituted 2-(aminomethyl)hexahydroazepin-1-yl group, then compounds whose amino groups at the 1-position and 2-position have an absolute configuration expressed by the following Formula F<sub>3</sub> are more favorable.

0070

**Twenty-second Chemical Formula**

(Where m<sub>5</sub>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, and R<sup>10</sup> are defined the same as in item 1 above.)

0071

Examples of methods for manufacturing the compounds expressed by Formula I of the present invention are given below, but the present invention is not limited to or by these examples. In this

specification, the following abbreviations are sometimes used for the sake of simplicity.

Boc: tert-butoxycarbonyl group  
 Cbz: benzyloxycarbonyl group  
 TBS: tert-butyldimethylsilyl group  
 Ph: phenyl group  
 Bn: benzyl group  
 Et: ethyl group  
 Me: methyl group

#### 0072

The compounds expressed by Formula 1 can be synthesized from known compounds by a combination of known synthesis methods. It can be synthesized, for example, by the following methods.

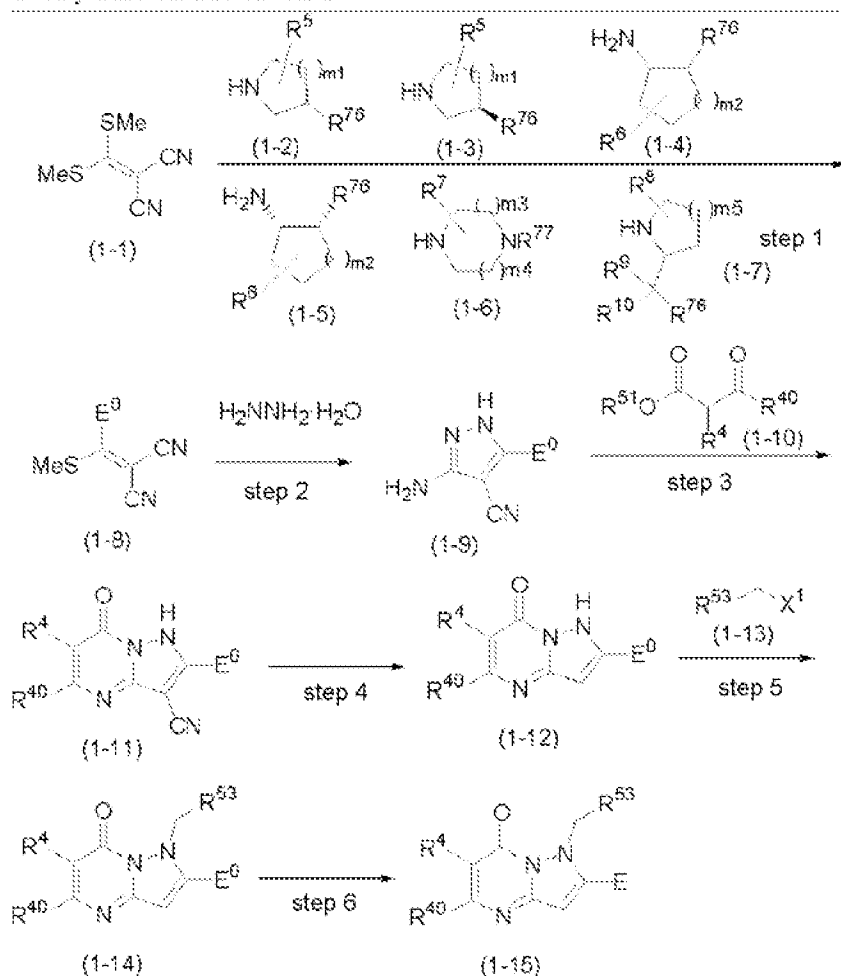
#### 0073

##### Manufacturing Method 1

Of the compounds expressed by Formula 1, the compounds expressed by Formulas 1 to 15, or salts thereof, can be manufactured by the following method, for example.

#### 0074

##### Twenty-third Chemical Formula

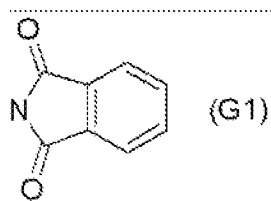


(In the formulas, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, m1, m2, m3, m4, m5, and E are defined the same as in item 1 above; R<sup>10</sup> is a hydrogen atom, an "alkyl group that may be substituted," an "alkenyl group that may be substituted," an "alkynyl group that may be substituted," a "cycloalkyl group that may be substituted," an "aryl group that may be substituted," an "aralkyl group that may be substituted," a "heteroaryl group that may be substituted," or a "heteroarylalkyl group that may be substituted"; R<sup>51</sup> is an "alkyl group"; X<sup>1</sup> is a leaving group (such as a bromine atom, a chlorine

atom, methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, or p-toluenesulfonyloxy),  $R^{76}$  is  $N=C(Ph)_2$ ,  $NHBoc$ ,  $NHCbz$ , or the group expressed by the following Formula G1:

0075

#### Twenty-fourth Chemical Formula



$R^{77}$  is  $Boc$  or  $Cbz$ ;  $E^{\#}$  indicates a state in which the primary amino group or secondary amino group in  $E$  is protected; and  $CH_2R^{78}$  is Formula E, Formula F, Formula G, or Formula H in item 2.)

#### 1) Step 1

A compound 1-8 can be manufactured by reacting a compound 1-1 with a compound 1-2, a compound 1-3, a compound 1-4, a compound 1-5, a compound 1-6, or a compound 1-7 (one compound selected from among these) in an inert solvent and in the presence or absence of a base. Examples of the base include sodium ethoxide, sodium methoxide, potassium tert-butoxide, and sodium hydride. The amount in which the base is used is usually selected from a range of 1 to 5 equivalents with respect to compound 1-1. The amount in which compound 1-2, compound 1-3, compound 1-4, compound 1-5, compound 1-6, or compound 1-7 is used is usually selected from a range of 1 to 2 equivalents respect to compound 1-1. Examples of the inert solvent include alcohol solvents (such as methanol, ethanol, or 2-propanol), ether solvents (such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), and mixtures of these solvents. The reaction temperature can be selected from a range of about 50°C to about 120°C. Compound 1-2 can be manufactured by the method given below as Manufacturing Method 5, compound 1-3 by the method given below as Manufacturing Method 6, and compound 1-5 by the method given below as Manufacturing Method 7. Compound 1-6 can be a commercially available reagent, or can be manufactured by a method discussed in the literature (such as *Synthesis*, 391 (1994); *Org. Lett.*, 5, 1591 (2003); *Synthesis*, 1065 (1992); *Synlett*, 755 (2002); *J. Org. Chem.*, 56, 3063 (1991); *J. Org. Chem.*, 60, 4177 (1995); and *J. Org. Chem.*, 57, 6653 (1992)). Compound 1-7 can be manufactured by the same process as that described in the literature (such as *J. Org. Chem.*, 61, 6700 (1996)), or the like.

#### 2) Step 2

A compound 1-9 can be manufactured by reacting a compound 1-8 and hydrazine monohydrate in an inert solvent. The amount in which the hydrazine monohydrate is used is usually selected from a range of 1 to 3 equivalents with respect to compound 1-8. Examples of the inert solvent include alcohol solvents (such as methanol, ethanol, and 2-propanol), acetic acid, and mixtures of these solvents. The reaction temperature is selected from a range of about 50°C to about 120°C.

#### 3) Step 3

A compound 1-11 can be manufactured by reacting a compound 1-9 with a compound 1-10 in an inert solvent and in the presence or absence of a base. Examples of the base include inorganic bases such as sodium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, and potassium carbonate, organic bases such as triethylamine, pyridine,  $N,N'$ -dimethylaminopyridine, and  $N$ -methylmorpholine, alkali metal hydrides such as sodium hydride, and alkali metal alkoxides such as potassium  $t$ -butoxide. Examples of the inert solvent include aqueous solvents, organic acids such as

acetic acid and propionic acid, alcohol solvents such as methanol and ethanol, ether solvents such as tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, aprotic solvents such as dimethylformamide and dimethyl sulfoxide, benzene solvents such as benzene and toluene, and halogenated hydrocarbon solvents such as dichloromethane and dichloroethane. Mixtures of these solvents may also be used. The reaction temperature is selected from a range of about 20°C to about 200°C.

Compound 1-10 can be a commercially available product, or can be synthesized by a known method.

#### 4) Step 4

A compound 1-12 is manufactured by reacting a compound 1-11 with an acid in an inert solvent. Examples of the acid include inorganic acids such as hydrochloric acid and sulfuric acid, and organic acids such as acetic acid and propionic acid. The amount in which the acid is used is usually selected from a range of 1 equivalent to a large excess with respect to compound 1-11, and the acid may be used as a solvent. Examples of the inert solvent include water, alcohol solvents (such as methanol, ethanol, and 2-propanol), and mixtures of these solvents. The reaction temperature is selected from a range of about 50°C to about 180°C. In this step, a compound is sometimes produced in which the protective group for the primary amino group or secondary amino group in E has been removed, but compound 1-12 in which the primary amino group or secondary amino group in E has been protected again by a protective group (such as Boc or Cbz) can be manufactured by the same method as in a manufacturing method discussed in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.).

#### 5) Step 5

A compound 1-14 can be manufactured by reacting compound 1-12 with a compound 1-13 in an inert solvent and in the presence or absence of a base (see, for example, J. Heterocycl. Chem., 37, 1033 (2000); J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 13, 1833 (1999); and J. Med. Chem., 38, 3838 (1995)). The amount in which compound 1-13 is used is usually selected from a range of 1 to 3 equivalents with respect to compound 1-12. Examples of the base include alkali carbonates (such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium hydrogencarbonate, and sodium hydrogencarbonate), alkali hydrides (such as sodium hydride and potassium hydride), and alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide). Preferable examples include potassium carbonate. The amount in which the base is used is usually selected from a range of 1 to 5 equivalents with respect to compound 1-12. Examples of the inert solvent include aprotic solvents (such as N,N-dimethylformamide and dimethyl sulfoxide), ether solvents (such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane), ketones (such as acetone), and mixtures of these solvents. Preferable examples include N,N-dimethylformamide and dimethyl sulfoxide. The reaction temperature is selected from a range of about 10°C to about 180°C.

In the manufacture of compound 1-14, there may be by-products in which the  $\text{CH}_2\text{R}^{53}$  group is introduced at a different nitrogen atom, but such by-products can be easily eliminated with an ordinary refining method.

#### 6) Step 6

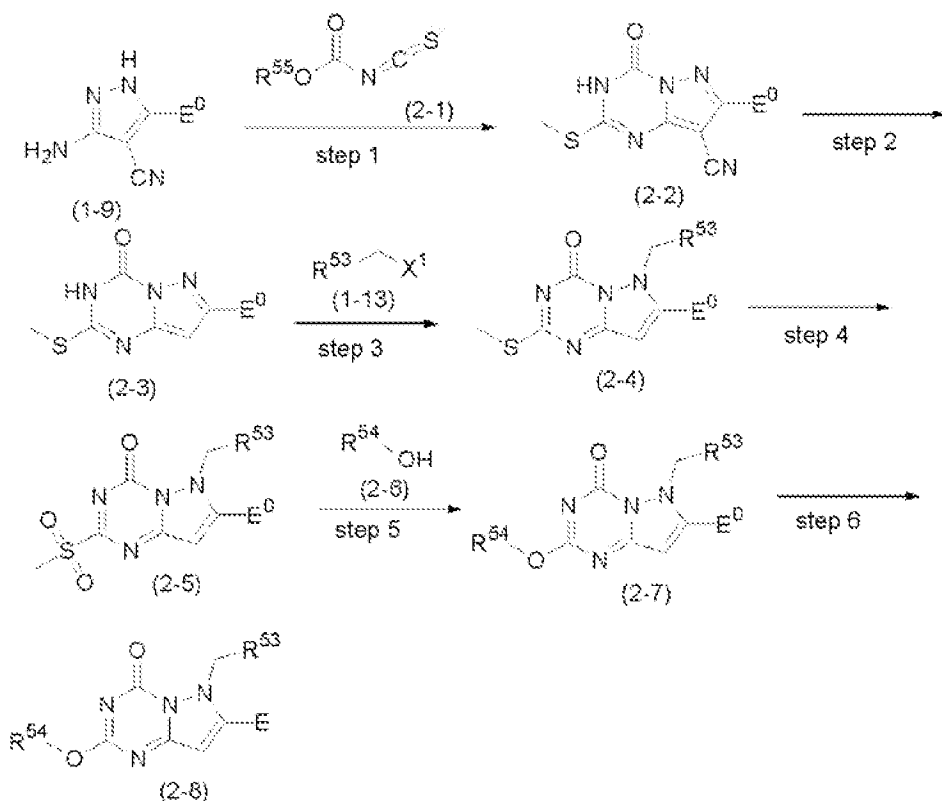
A compound 1-15 can be manufactured from compound 1-14 by the same methods as those discussed in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.).

#### 0076

Of the compounds expressed by Formula 1, a compound expressed by Formula 2-8, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

#### 0077

## Twenty-third Chemical Formula



(In the formulas, E is defined the same as in item 1 above;  $OR^{54}$  is a group expressed by the "alkoxy group that may be substituted," "cycloalkyloxy group that may be substituted," "aryloxy group that may be substituted," "aralkyloxy group that may be substituted," or "heteroaryloxy group that may be substituted" in the  $R^2$  discussed in item 1;  $E^0$ ,  $X^1$ , and  $CH_2R^{53}$  are defined the same as in Manufacturing Method 1; and  $R^{55}$  is an "alkyl group.")

## 1) Step 1

A compound 2-2 can be manufactured by reacting compound 1-9 with a compound 2-1 in an inert solvent and in the presence or absence of a base. Examples of the base include sodium ethoxide, sodium methoxide, potassium tert-butoxide, and sodium hydride. The amount in which the base is used is usually selected from a range of 1 to 5 equivalents with respect to compound 1-9. The amount in which compound 2-1 is used is usually selected from a range of 1 to 2 equivalents with respect to compound 1-9. Examples of the inert solvent include alcohol solvents (such as methanol, ethanol, or 2-propanol), ether solvents (such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), and mixtures of these solvents. The reaction temperature can be selected from a range of about 50°C to about 120°C.

0078

## 2) Step 2

A compound 2-3 can be manufactured from compound 2-2 by the same method as in step 4 of Manufacturing Method 1.

0079

## 3) Step 3

A compound 2-4 can be manufactured from compound 2-3 by the same method as in step 5 of Manufacturing Method 1.

## 4) Step 4

The following Manufacturing Methods A and B can be used as step 4.

Manufacturing Method A: A compound 2-5 can be manufactured by reacting compound 2-4 with a mixture of sodium tungstate and aqueous hydrogen peroxide in an inert solvent. Examples of the

inert solvent include water, alcohol solvents (such as ethanol, methanol, and 2-propanol), organic acids (such as acetic acid and propionic acid), and mixtures of these solvents, but usually a mixture of an alcohol solvent and an organic acid is used. The amount in which the sodium tungstate is used is usually selected from a range of 1 to 5 equivalents with respect to compound 2-4. The amount in which the aqueous hydrogen peroxide (usually a 30% aqueous solution) is used is usually selected from a range of 5 to 100 equivalents with respect to compound 2-4. The reaction temperature can be selected from a range of about 10°C to about 60°C.

Manufacturing Method B: Compound 2-5 can be manufactured by reacting compound 2-4 with Oxone (trade name of Aldrich) in an inert solvent. Examples of the inert solvent include water and alcohol solvents (such as ethanol, methanol, and 2-propanol). The amount in which the Oxone (trade name of Aldrich) is used is usually selected from a range of 1 to 20 equivalents with respect to compound 2-4. The reaction temperature can be selected from a range of about 10°C to about 60°C.

5) Step 5

A compound 2-7 can be manufactured by reacting compound 2-5 with a compound 2-6 that has been reacted with a base, in an inert solvent. Examples of the base include potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium phenoxide, potassium phenoxide, and sodium hydride. The amount in which the base is used is usually selected from a range of 1 to 5 equivalents with respect to compound 2-6. Examples of the inert solvent include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethylformamide, and mixtures of these solvents. The reaction temperature can be selected from a range of about 10°C to about 50°C.

6) Step 6

A compound 2-8 can be manufactured from compound 2-7 by the same method as in step 6 of Manufacturing Method 1.

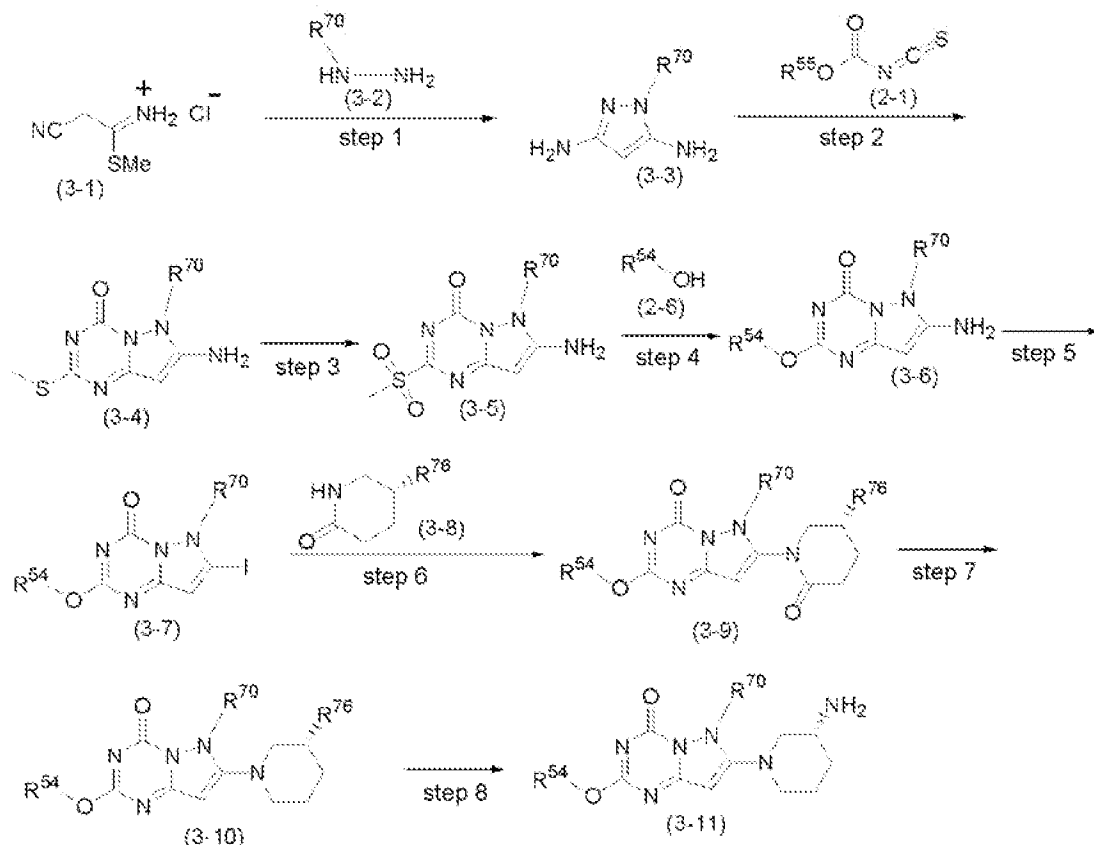
0080

**Manufacturing Method 3**

Of the compounds expressed by Formula I, a compound expressed by Formula 3-11, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

0081

## Twenty-sixth Chemical Formula



(In the formulas,  $R^{70}$  is Formula E, Formula F, Formula G, Formula H, Formula I, or Formula J in item 2;  $R^{76}$  is the same as in Manufacturing Method 1; and  $R^{54}$  and  $R^{55}$  are the same as in Manufacturing Method 2.)

## 1) Step 1

A compound 3-3 can be manufactured from a compound 3-1 by the same method as the manufacturing methods described in the literature (such as Synthesis, 813 (1988)). Compound 3-1 can be manufactured by a manufacturing method described in the literature (such as Synthesis, 813 (1988)).

## 2) Step 2

A compound 3-4 can be manufactured from compound 3-3 by the same method as in step 1 of Manufacturing Method 2.

## 3) Step 3

A compound 3-5 can be manufactured from compound 3-4 by the same method as in step 4 of Manufacturing Method 2.

## 4) Step 4

A compound 3-6 can be manufactured from compound 3-5 by the same method as in step 5 of Manufacturing Method 2.

## 5) Step 5

A compound 3-7 can be manufactured from compound 3-6 by the same method as the manufacturing methods described in the literature (such as Tetrahedron, 46, 7677 (1990) and Bioorganic Medicinal Chemistry, 10, 3555 (2002)).

## 6) Step 6

A compound 3-9 can be manufactured from compound 3-7 by the same method as the manufacturing methods described in the literature (such as J. Am. Chem. Soc., 124, 7421 (2002)).

## 7) Step 7

A compound 3-10 can be manufactured by reacting compound 3-9 with a borane complex in an inert solvent. Examples of the borane complex include borane-dimethyl sulfide complexes and borane-tetrahydrofuran complexes. Examples of the inert solvent include diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, and other such ether solvents. The reaction temperature can be selected from a range of about 20°C to about 50°C.

#### 8) Step 8

A compound 3-11 can be manufactured from compound 3-10 by the same methods as those discussed in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.).

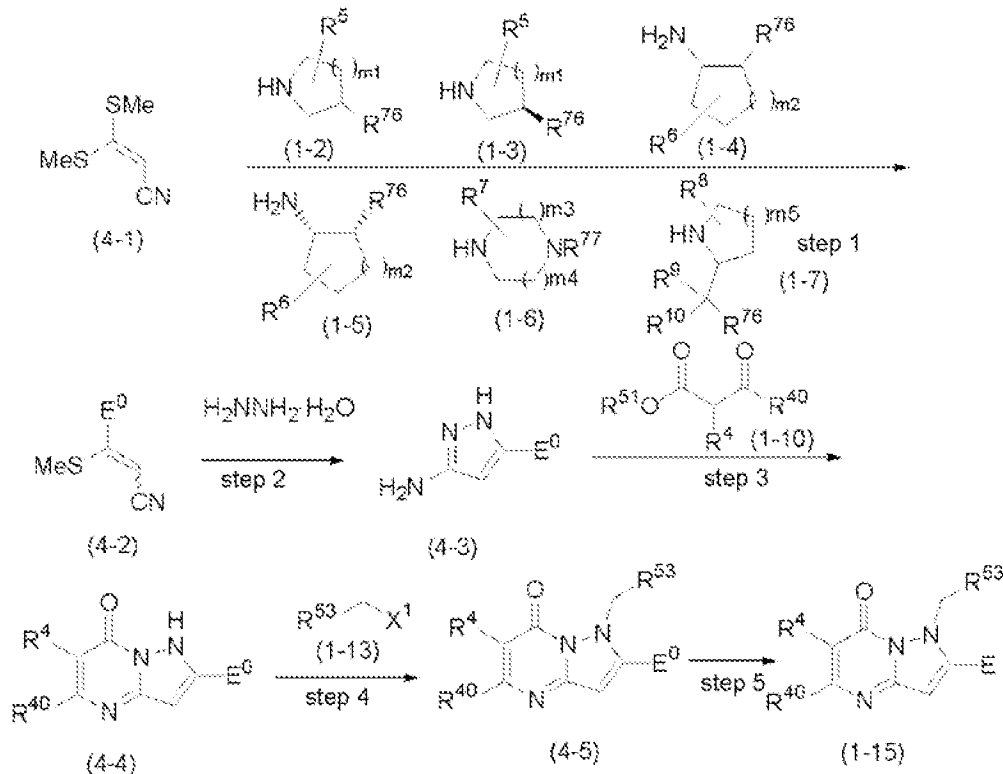
0082

#### Manufacturing Method 4

Of the compounds expressed by Formula 1, a compound expressed by Formula 1-15, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

0083

#### Twenty-seventh Chemical Formula



(In the formulas,  $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, m1, m2, m3, m4, m5$ , and  $\text{E}$  are defined the same as in item 1 above, and  $\text{R}^{76}, \text{R}^{77}, \text{E}^0, \text{X}^1, \text{R}^{40}, \text{R}^{51}$ , and  $\text{CH}_2\text{R}^{53}$  are defined the same as in Manufacturing Method 1.)

#### 1) Step 1

A compound 4-2 can be manufactured from a compound 4-1 by the same method as in step 1 of Manufacturing Method 1. Compound 4-1 can be manufactured by the methods described in the literature (such as Synthesis, 249 (1984)).

#### 2) Step 2

A compound 4-3 can be manufactured from compound 4-2 by the same method as in step 2 of Manufacturing Method 1.

#### 3) Step 3

A compound 4-4 can be manufactured from compound 4-3 by the same method as in step 3 of Manufacturing Method 1.

A compound 6-2 can be manufactured by reacting a compound 6-1 with thionyl chloride or

the like in an alcohol solvent. Examples of the alcohol solvent include methanol and ethanol. The amount in which the thionyl chloride is used is usually selected from a range of 2 to 10 equivalents with respect to compound 6-1. The reaction temperature can be selected from a range of about -90°C to about 30°C.

#### 2) Step 2

A compound 6-3 can be manufactured by reacting compound 6-2 with a base in an aqueous solvent. Examples of the base include sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate, and potassium carbonate. The reaction temperature can be selected from a range of about 30°C to about 100°C.

#### 3) Step 3

A compound 6-4 can be manufactured from compound 6-3 by the same methods as those discussed in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

#### 4) Step 4

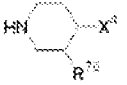
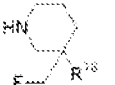
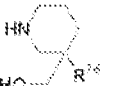

A compound 1-3 can be manufactured by reacting compound 6-4 with a reducing agent in an inert solvent. Examples of the reducing agent include lithium aluminum hydride and borane complexes (such as borane-dimethyl sulfide complexes and borane-tetrahydrofuran complexes). Examples of the inert solvent include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, and mixtures of these solvents. The reaction temperature is selected from a range of about -20°C to about 60°C.

#### 0088

An example of the synthesis of a compound 1-2j from a compound 1-2a is given below as a specific example of compound 1-2. Compound 1-2j from compound 1-2a includes pharmaceutically acceptable salts.

#### 0089

#### Thirtieth Chemical Formula

Compound	Manufacturing Method	Compound	Manufacturing Method
 (1-2a): $X^4 = CH_3$ (1-2b): $X^4 = CH_2CH_3$ (1-2c): $X^4 = CH_2CH_2OH$ (1-2d): $X^4 = CH_2CH_2F$ (1-2e): $X^4 = H$	WO 02/48138 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)	 (1-2g)	Follow, for example, the method discussed in: J. Org. Chem. 44, 3872 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using compound 1-2f as the starting raw material.
 (1-2f)	J. Org. Chem. 44, 2732 (1979) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)	 (1-2h): $X^4 = CH_3$ (1-2i): $X^4 = CH_2CH_3$ (1-2j): $X^4 = CH_2CH_2CH_3$	Arch. Pharm. 322, 499 (1969) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

(In the formulas,  $R^{76}$  is defined the same as in Manufacturing Method 1.)

#### 0090

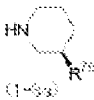
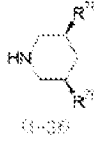
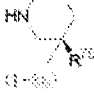
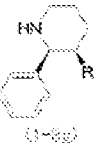
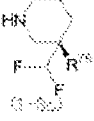
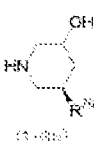
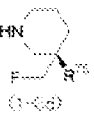
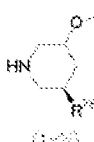
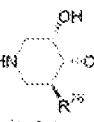
A commercially available hydrochloride of compound 1-2e can be used. Also, compound 1-2 can be synthesized by a known method from a substituted DL-ornithine. A specific example is the method described in "Comprehensive Organic Transformation," by R.C. Laroque, VCH Publisher Inc., (1989).

#### 0091

An example of the synthesis of a compound 1-3i from a compound 1-3a is given below as a specific example of compound 1-3. Compound 1-3i from compound 1-3a includes pharmaceutically acceptable salts.

0092

## Thirty-first Chemical Formula

Compound	Manufacturing Method	Compound	Manufacturing Method
 (1-3a)	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)	 (1-3b)	Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000) WO 00/26332 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2266 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3c)	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)	 (1-3d)	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2266 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3e)	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)	 (1-3f)	Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-3g)	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)	 (1-3h)	Follow, for example, the method discussed in: J. Am. Chem. Soc. 80, 2569 (1958), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 499 (1972), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2266 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using compound 1-3h as the starting raw material.
 (1-3i)	Tetrahedron: Asymmetry 11, 587 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2266 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)		

(In the formulas, R<sup>78</sup> is defined the same as in Manufacturing Method 1.)

0093

An example of the synthesis of a compound 1-3v from a compound 1-3j is given below as a specific example of compound 1-3. Compound 1-3v from compound 1-3j includes pharmaceutically acceptable salts.

0094

## Thirty-second Chemical Formula

Compound	Manufacturing Method	Compound	Manufacturing Method
	Follow, for example, the method discussed in: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1991). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using a compound 1-3f in which R <sup>7b</sup> is NH <sub>2</sub> as the starting raw material.		Follow, for example, the method discussed in: Tetrahedron Lett. 40, 5603 (1999). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using a compound 1-3f in which R <sup>7c</sup> is NH <sub>2</sub> as the starting raw material.
	Follow, for example, the method discussed in: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1991). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using a compound 1-3f in which R <sup>7d</sup> is NH <sub>2</sub> as the starting raw material.		J. Med. Chem. 35, 930 (1992). "Comprehensive Organic Transformation", R.C. Laroque, VCH publisher Inc., 1989. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
	Follow, for example, the method discussed in: J. Org. Chem. 44, 3972 (1979). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using a compound 1-3h as the starting raw material.		Follow, for example, the method discussed in: "Comprehensive Organic Transformation", R.C. Laroque, VCH publisher Inc., 1989. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using a compound 1-3f in which R <sup>7g</sup> is NH <sub>2</sub> as the starting raw material.
	Follow, for example, the method discussed in: J. Org. Chem. 44, 3972 (1979). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using a compound 1-3e as the starting raw material.		WO 02/066420 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
	Follow, for example, the method discussed in: J. Org. Chem. 44, 3972 (1979). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using a compound 1-3h as the starting raw material.		

(In the formulas, R<sup>7b</sup> is defined the same as in Manufacturing Method 1.)

0095

An example of the synthesis of a compound 1-3dd from a compound 1-3w is given below as a specific example of compound 1-3. Compound 1-3dd from compound 1-3w includes pharmaceutically acceptable salts.

0096

## Thirty-third Chemical Formula

Compound	Manufacturing Method
	Follow, for example, the method discussed in: "Comprehensive Organic Transformation", R.C. Laroque, VCH publisher Inc., 1989. J. Org. Chem. 66, 3593 (2001). J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000). Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994). J. Org. Chem. 53, 5143 (1988). Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999). Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) using a compound 1-3n as the starting raw material.

(1-3w): Y<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(1-3x): Y<sup>1</sup> = 3-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(1-3y): Y<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(1-3z): Y<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(1-3aa): Y<sup>1</sup> = 3-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(1-3bb): Y<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(1-3cc): Y<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(1-3dd): Y<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(In the formulas, R<sup>7b</sup> is defined the same as in Manufacturing Method 1.)

0097

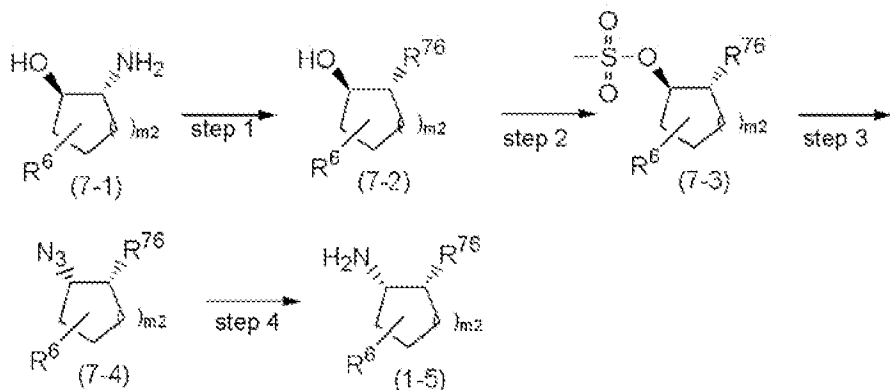
Compound 1-3 can be synthesized by a known method from a substituted D-ornithine. A specific example is the method described in "Comprehensive Organic Transformation," by R.C. Laroque, VCH Publisher Inc., (1989).

0098

**Manufacturing Method 7**

Compound 1-5 described in Manufacturing Method 1 can be manufactured according to the following method, for example.

0099

**Thirty-fourth Chemical Formula**

(In the formulas, R<sup>6</sup> and m<sub>2</sub> are defined the same as in item 1, and R<sup>76</sup> is defined the same as in Manufacturing Method 1.)

**1) Step 1**

A compound 7-2 can be manufactured from a compound 7-1 by the same methods as those discussed in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)). Compound 7-1 can be manufactured by the same methods as the manufacturing methods described in the literature (such as J. Org. Chem., 50, 4154 (1985)).

**2) Steps 2 to 4**

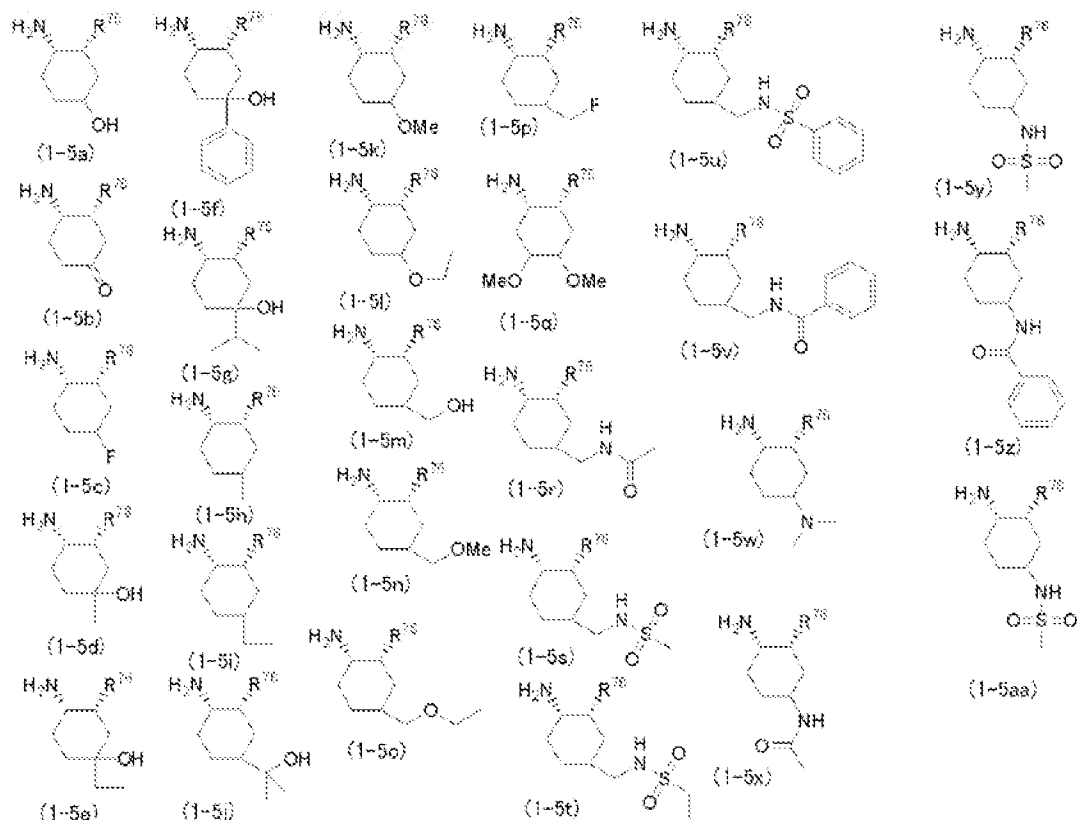
Compound 1-5 can be manufactured from compound 7-2 by the same methods as those described in the literature (such as "Comprehensive Organic Transformation," by R.C. Laroque, VCH Publisher Inc., (1989)).

0100

An example of the synthesis of a compound 1-5aa from a compound 1-5a is given below as a specific example of compound 1-5. Compound 1-5aa from compound 1-5a includes pharmaceutically acceptable salts. Compound 1-5aa can be manufactured from compound 1-5a by the same methods as those described in the literature (such as WO 01/74774 and "Comprehensive Organic Transformation," by R.C. Laroque, VCH Publisher Inc., (1989)).

0101

## Thirty-fifth Chemical Formula



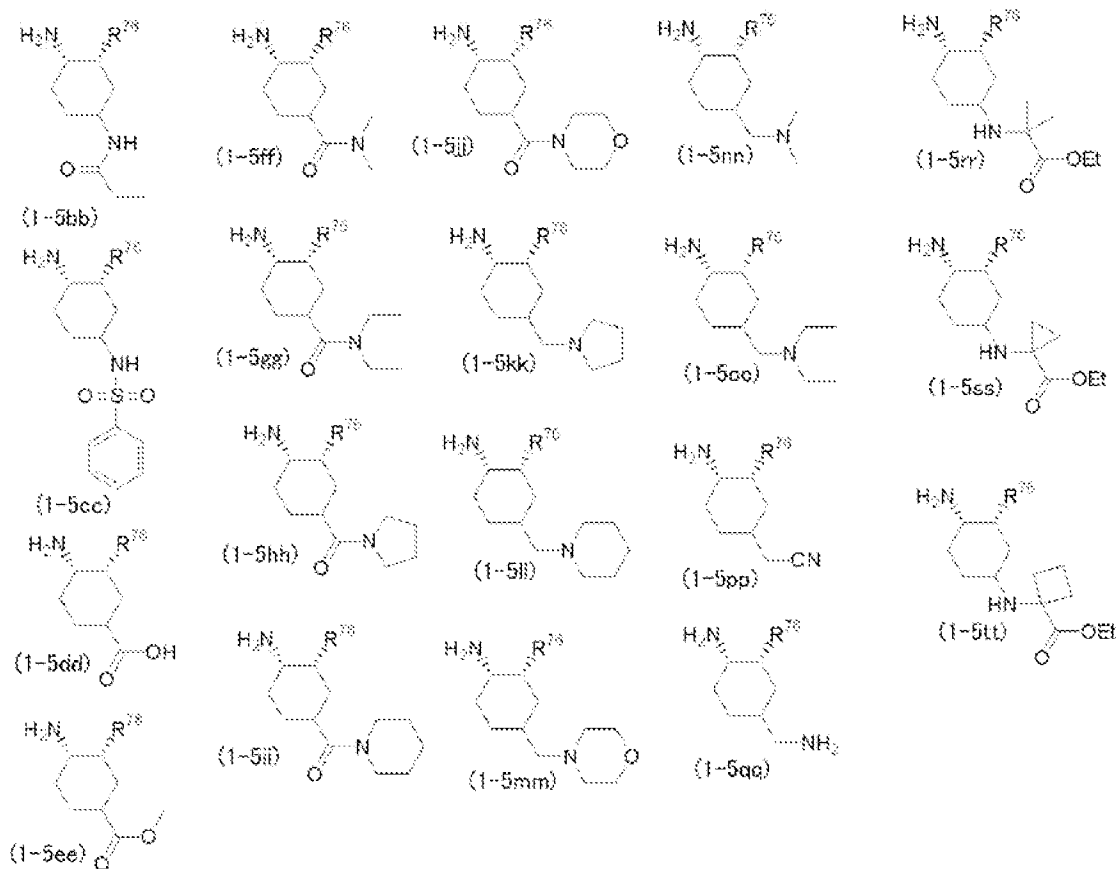
(In the formulas,  $R^{78}$  is defined the same as in Manufacturing Method 1.)

## 0102

An example of the synthesis of a compound 1-5ti from a compound 1-5bb is given below as a specific example of compound 1-5. Compound 1-5ti from compound 1-5bb includes pharmaceutically acceptable salts. Compound 1-5ti can be manufactured from compound 1-5bb by the same methods as those described in the literature (such as WO 01/74774 and "Comprehensive Organic Transformation," by R.C. Laroque, VCH Publisher Inc., (1989) and Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

## 0103

## Thirty-sixth Chemical Formula



(In the formulas, R<sup>76</sup> is defined the same as in Manufacturing Method 1.)

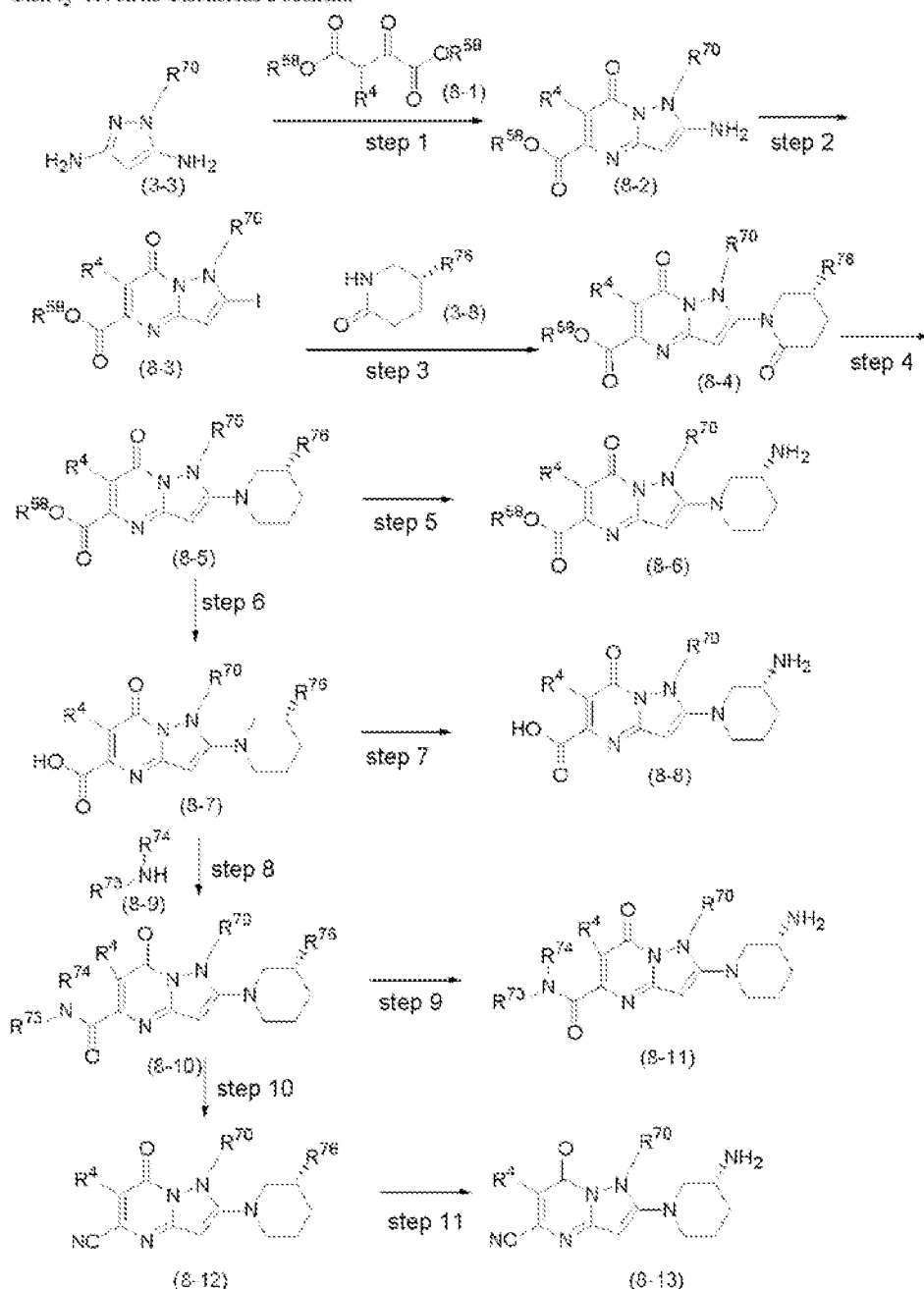
0104

### Manufacturing Method 8

Of the compounds expressed by Formula 1, the compounds expressed by Formulas 8-6, 8-8, 8-11, and 8-13, or salts thereof, can be manufactured by the following method, for example.

0105

## Thirty-seventh Chemical Formula



(In the formulas,  $R^4$  is defined the same as in item 1 above;  $R^{76}$  is the same as in Manufacturing Method 1;  $R^{70}$  is the same as in Manufacturing Method 3;  $R^{58}$  is an "alkyl group"; and  $R^{73}R^{74}NC(O)$  is the "carbamoyl group that may be substituted" in  $R^2$  of item 1.)

## 1) Step 1

A compound 8-2 can be manufactured from compound 3-3 by the same methods as the manufacturing methods described in the literature (such as WO 03/004497).

## 2) Step 2

A compound 8-3 can be manufactured from compound 8-2 by the same method as in step 5 of Manufacturing Method 3.

## 3) Step 3

A compound 8-4 can be manufactured from compound 8-3 by the same method as in step 6 of Manufacturing Method 3.

## 4) Step 4

A compound 8-5 can be manufactured from compound 8-4 by the same method as in step 7 of Manufacturing Method 3.

## 5) Step 5

A compound 8-6 can be manufactured from compound 8-5 by the same method as in step 8 of Manufacturing Method 3.

## 6) Step 6

A compound 8-7 can be manufactured by hydrolyzing compound 8-5 in an inert solvent and in the presence of a base. Examples of the base include alkali hydroxides (such as sodium hydroxide and potassium hydroxide), and an aqueous solution thereof is usually used. Examples of the inert solvent include methanol, ethanol, and other such alcohol solvents. The reaction temperature can be selected from a range of about 25°C to about 80°C.

## 7) Step 7

A compound 8-8 can be manufactured from compound 8-7 by the same method as in step 8 of Manufacturing Method 3.

## 8) Step 8

A compound 8-10 can be manufactured by condensing compound 8-7 with a compound 8-9 in an inert solvent, using a dehydrating-condensation agent such as dicyclohexylcarbodiimide or carbonyldiimidazole, and if needed in the presence of an additive such as 4-(dimethylamino)pyridine. Examples of the inert solvent include ether solvents such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane; aprotic solvents such as N,N-dimethylformamide; and halogenated hydrocarbon solvents such as dichloromethane and dichloroethane. Mixtures of these solvents may also be used. A preferable example is N,N-dimethylformamide. The reaction temperature is usually selected from a range of about 0°C to about 50°C.

## 9) Step 9

A compound 8-11 can be manufactured from compound 8-10 by the same method as in step 8 of Manufacturing Method 3.

## 10) Step 10

A compound 8-12 can be manufactured from compound 8-10, in which  $R^{13}R^{14}NC(O)$  is  $H_2NC(O)$ , by the same methods as those described in the literature (such as "Comprehensive Organic Transformation," by R.C. Laroque, VCH Publisher Inc., (1989)).

## 11) Step 11

A compound 8-13 can be manufactured from compound 8-12 by the same method as in step 8 of Manufacturing Method 3.

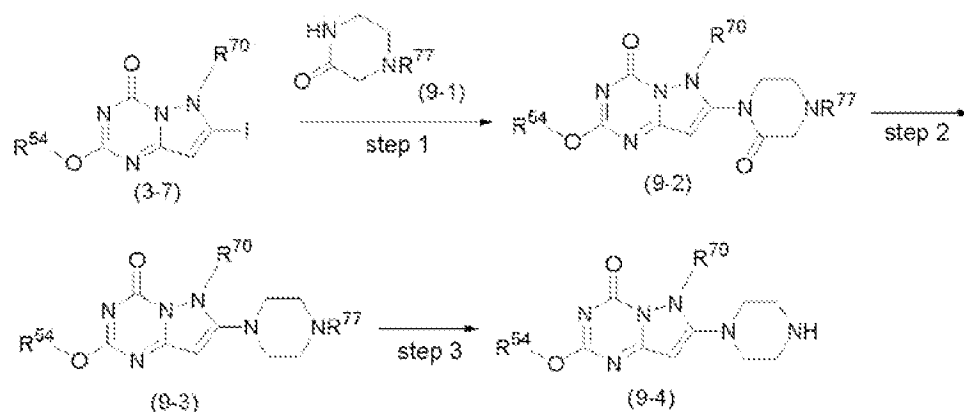
**0106**

## Manufacturing Method 9

Of the compounds expressed by Formula I, a compound expressed by Formula 9-4, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

**0107**

## Thirty-eighth Chemical Formula



(In the formulas,  $R^{54}$  is defined the same as in Manufacturing Method 3;  $R^{70}$  is the same as in Manufacturing Method 3; and  $R^{77}$  is the same as in Manufacturing Method 1.)

## 1) Step 1

A compound 9-2 can be manufactured from compound 3-7 by the same method as in step 6 of Manufacturing Method 3.

## 2) Step 2

A compound 9-3 can be manufactured from compound 9-2 by the same method as in step 7 of Manufacturing Method 3.

## 3) Step 3

A compound 9-4 can be manufactured from compound 9-3 by the same methods as those discussed in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

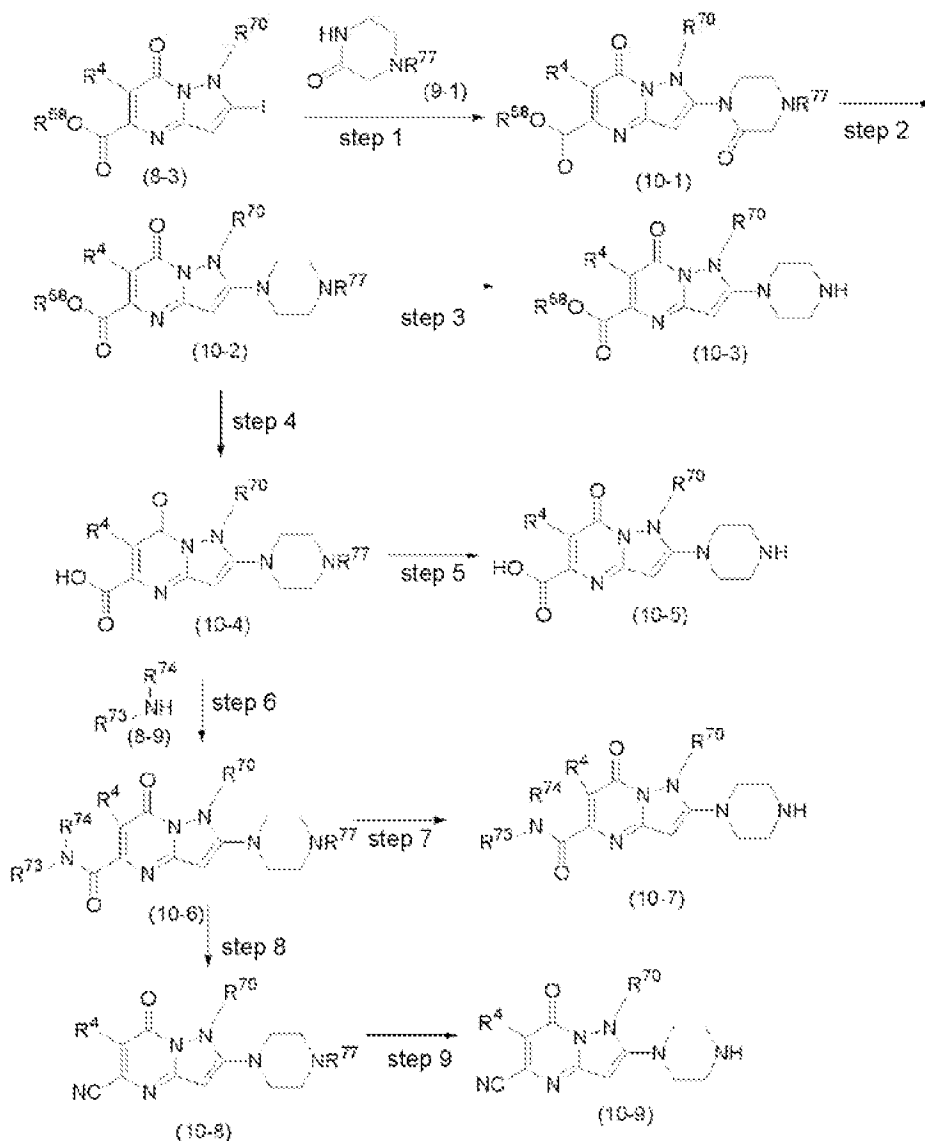
**0108**

## Manufacturing Method 10

Of the compounds expressed by Formula I, the compounds expressed by Formulas 10-3, 10-5, 10-7, and 10-9, or salts thereof, can be manufactured by the following method, for example.

**0109**

## Thirty-ninth Chemical Formula



(In the formulas,  $R^4$  is defined the same as in item 1;  $R^{70}$  is the same as in Manufacturing Method 3;  $R^{77}$  is the same as in Manufacturing Method 1; and  $R^{73}R^{74}NC(O)$  and  $R^{58}$  are the same as in Manufacturing Method 8.)

## 1) Step 1

A compound 10-1 can be manufactured from compound 8-3 by the same method as in step 6 of Manufacturing Method 3.

## 2) Step 2

A compound 10-2 can be manufactured from compound 10-1 by the same method as in step 7 of Manufacturing Method 3.

## 3) Step 3

A compound 10-3 can be manufactured from compound 10-2 by the same method as in step 3 of Manufacturing Method 9.

## 4) Step 4

A compound 10-4 can be manufactured from compound 10-3 by the same method as in step 6 of Manufacturing Method 8.

## 5) Step 5

A compound 10-5 can be manufactured from compound 10-4 by the same method as in step 3

of Manufacturing Method 9.

6) Step 6

A compound 10-6 can be manufactured from compound 10-4 by the same method as in step 8 of Manufacturing Method 8.

7) Step 7

A compound 10-7 can be manufactured from compound 10-6 by the same method as in step 3 of Manufacturing Method 9.

8) Step 8

A compound 10-8 can be manufactured from compound 10-6, in which  $R^{73}R^{74}NC(O)$  is  $H_2NC(O)$ , by the same method as in step 10 of Manufacturing Method 8.

9) Step 9

A compound 10-9 can be manufactured from compound 10-8 by the same method as in step 3 of Manufacturing Method 9.

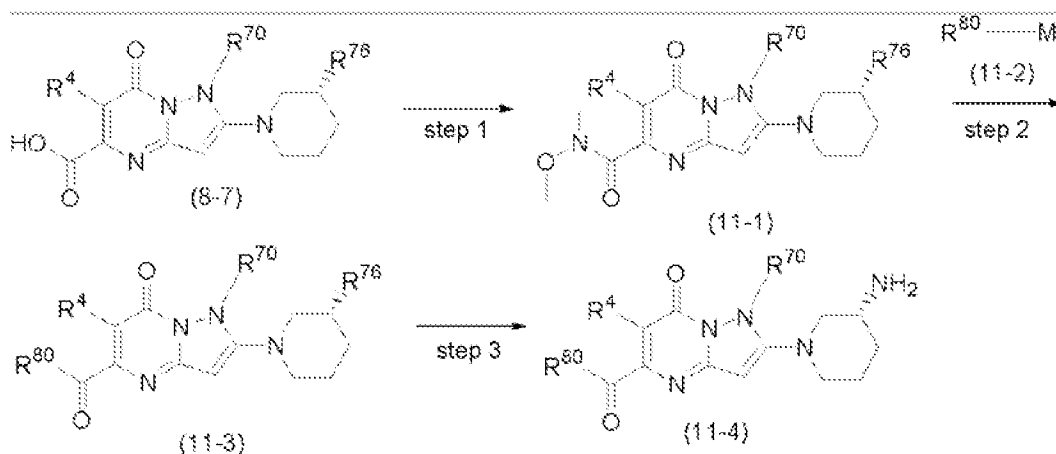
**0110**

Manufacturing Method 11

Of the compounds expressed by Formula 1, a compound expressed by Formula 11-4, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

**0111**

**Fortieth Chemical Formula**



(In the formulas,  $R^4$  is defined the same as in item 1 above;  $R^{76}$  is the same as in Manufacturing Method 1;  $R^{70}$  is the same as in Manufacturing Method 3;  $M^I$  is magnesium chloride or magnesium bromide; and  $R^{80}$  is an "alkyl group that may be substituted," a "cycloalkyl group that may be substituted," an "aryl group that may be substituted," or a "heteroaryl group that may be substituted.")

1) Steps 1 and 2

A compound 11-3 can be manufactured from compound 8-7 by the same manufacturing methods as those described in the literature (such as Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 2951 (2001); Tetrahedron Letters, 42, 8955 (2001); Synthesis, 1852 (2000); Organic Letters, 2, 4091 (2000); Tetrahedron Letters, 42, 5609 (2001); Synthesis, 2239 (2001); Synlett, 5, 715 (2002); J. Org. Chem., 67, 5032 (2002); Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 287 (2001); and Tetrahedron Letters, 42, 3763 (2001)). A compound 11-2 can be a commercially available product, or can be manufactured by the method described, for example, in Jikken Kagaku Koza Experimental Chemistry Lectures (edited by Japanese Chemical Association, Maruzen), Vol. 25.

2) Step 3

A compound 11-4 can be manufactured from compound 11-3 by the same method as in step 8 of Manufacturing Method 3.

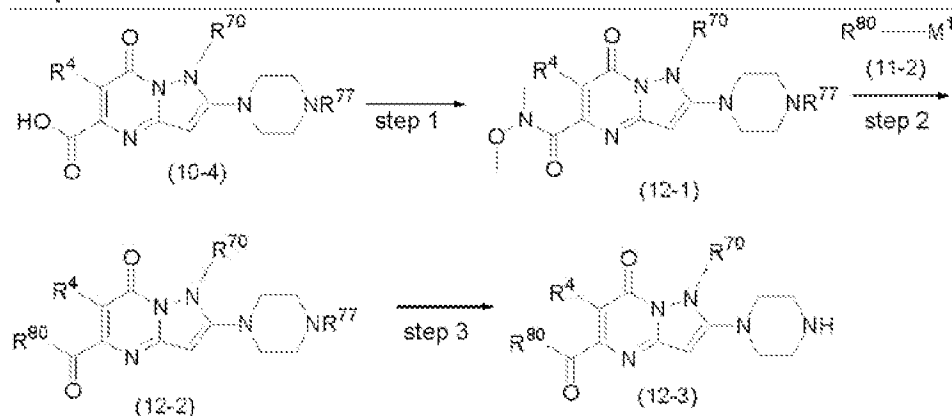
**0112**

## Manufacturing Method 12

Of the compounds expressed by Formula I, a compound expressed by Formula 12-3, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example

## 0113

## Forty-first Chemical Formula



(In the formulas,  $R^1$  is defined the same as in item 1;  $R^{70}$  is the same as in Manufacturing Method 3; and  $M^1$  and  $R^{80}$  are the same as in Manufacturing Method 11.)

## 1) Steps 1 and 2

A compound 12-2 can be manufactured from compound 10-4 by the same method as in steps 1 and 2 of Manufacturing Method 11.

## 2) Step 3

A compound 12-3 can be manufactured from compound 12-2 by the same method as in step 3 of Manufacturing Method 9.

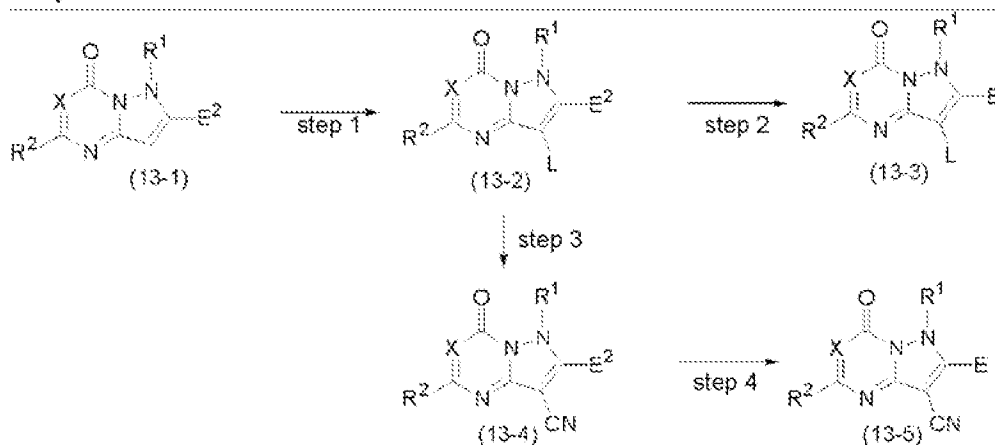
## 0114

## Manufacturing Method 13

Of the compounds expressed by Formula I, the compounds expressed by Formulas 13-3 and 13-5, or salts thereof, can be manufactured by the following method, for example.

## 0115

## Forty-second Chemical Formula



(In the formulas,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $E$  are defined the same as in item 1; the compounds expressed by Formula 13-1 include compound 1-14 of Manufacturing Method 1, compound 2-7 of Manufacturing Method 2, compound 3-10 of Manufacturing Method 3, compound 4-5 of Manufacturing Method 4, compound 8-5, 8-7, 8-10, or 8-12 of Manufacturing Method 8, compound 9-3 of Manufacturing Method 9, compound 10-2, 10-4, 10-6, or 10-8 of Manufacturing

Method 10, compound 11-3 of Manufacturing Method 11, compound 12-2 of Manufacturing Method 12, compound 18-4 of Manufacturing Method 18, and compound 19-4 of Manufacturing Method 19; E<sup>2</sup> indicates a state in which the primary amino group or secondary amino group in E is protected; and L is a chlorine atom, bromine atom, or iodine atom.)

1) Step 1

A compound 13-2 can be manufactured from a compound 13-1 by the same methods as those discussed in the literature (such as Synth. Commun. 33, 2671 (2003); Tetrahedron Letters, 42, 863 (2001); Synthesis, 926 (1995); Tetrahedron Letters, 37, 1095 (1996); J. Org. Chem., 64, 5366 (1999); Indian J. Chem., Sect. B 35, 141 (1996); and J. Heterocycl. Chem. 24, 1313 (1987)).

2) Step 2

A compound 13-3 can be manufactured from compound 13-2 by the same methods as those described in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

3) Step 3

A compound 13-4 can be manufactured from compound 13-2 by the same methods as those described in the literature (such as Tetrahedron, 46, 7677 (1990) and Bioorganic Medicinal Chemistry, 10, 3555 (2002)).

4) Step 4

A compound 13-5 can be manufactured from compound 13-4 by the same methods as those described in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

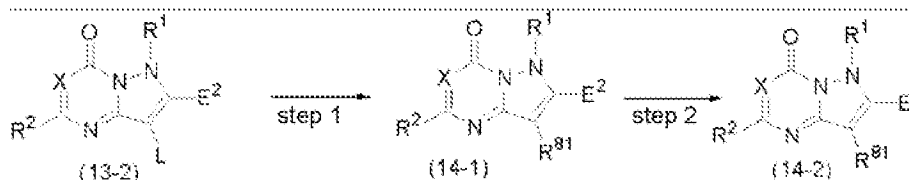
**0116**

Manufacturing Method 14

Of the compounds expressed by Formula I, a compound expressed by Formula 14-2, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

**0117**

**Forty-third Chemical Formula**



(In the formulas, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and E are defined the same as in item 1; L and E<sup>2</sup> are the same as in Manufacturing Method 13; and R<sup>81</sup> is an "aryl group that may be substituted," a "heteroaryl group that may be substituted," an "alkenyl group that may be substituted," or an "alkynyl group that may be substituted.")

1) Step 1

A compound 14-1 can be manufactured from compound 13-2 by the same methods as those described in the literature (such as Chem. Rev., 95, 2457 (1995); Chem. Rev., 103, 1979 (2003); Chem. Rev. 100, 3009 (2000); Organic Process Research & Development, 5, 254 (2001); J. Med. Chem., 45, 999 (2002); Synthesis, 563 (1997); J. Org. Chem., 65, 9001 (2000); J. Org. Chem., 64, 4196 (1999); J. Org. Chem., 67, 3904 (2002); Adv. Synth. Catal., 345, 620 (2003); and J. Med. Chem., 43, 675 (2000)).

2) Step 2

A compound 14-2 can be manufactured from compound 14-1 by the same methods as those described in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

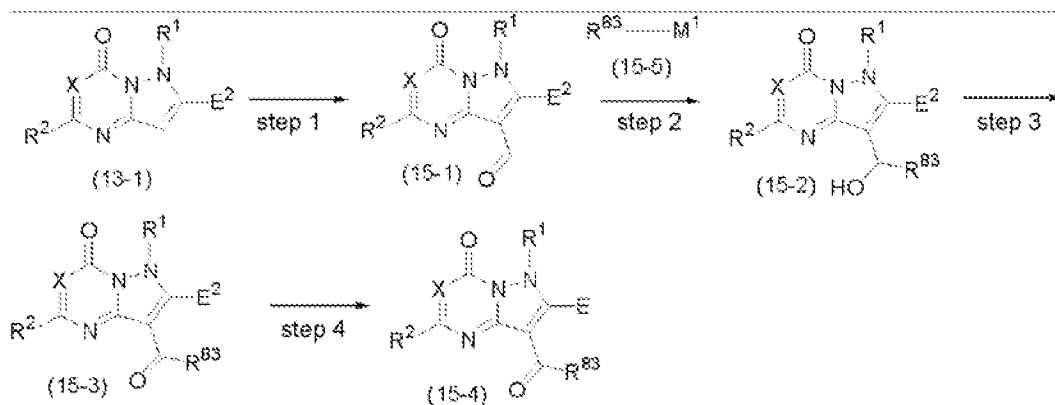
**0118**

## Manufacturing Method 15

Of the compounds expressed by Formula I, a compound expressed by Formula 15-4, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example

0119

## Forty-fourth Chemical Formula



(In the formulas, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and E are defined the same as in item 1; E<sup>2</sup> is the same as in Manufacturing Method 13; and R<sup>83</sup> is an "alkyl group that may be substituted," a "cycloalkyl group that may be substituted," an "aryl group that may be substituted," or a "heteroaryl group that may be substituted.")

## 1) Step 1

A compound 15-1 can be manufactured from compound 13-1 by the same methods as those described in the literature (such as *Heterocycl. Chem.*, 30, 957 (1993); *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 237 (1994); *Aust. J. Chem.*, 47, 1009 (1994); and *J. Heterocycl. Chem.*, 12, 517 (1975)).

## 2) Steps 2 and 3

A compound 15-3 can be manufactured from compound 15-1 by the same methods as those described in the literature (such as "Comprehensive Organic Transformation," by R.C. Larock, VCH Publisher Inc., (1989)). A compound 15-5 can be manufactured a commercially available product, or can be manufactured by the method described, for example, in *Jikken Kagaku Koza Experimental Chemistry Lectures* (edited by Japanese Chemical Association, Maruzen), Vol. 25.

## 3) Step 4

A compound 15-4 can be manufactured from compound 15-3 by the same methods as those described in the literature (such as *Protective Groups in Organic Synthesis* 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

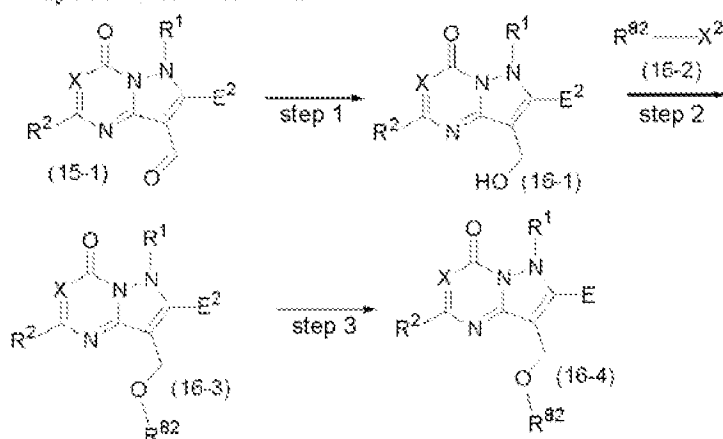
0120

## Manufacturing Method 16

Of the compounds expressed by Formula I, a compound expressed by Formula 16-4, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

0121

## Forty-fifth Chemical Formula



(In the formulas, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and E are defined the same as in item 1; E<sup>2</sup> is the same as in Manufacturing Method 13; X<sup>2</sup> is a hydroxyl group, iodine atom, bromine atom, chlorine atom, methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, or p-toluenesulfonyloxy; R<sup>82</sup> is an "alkyl group that may be substituted," an "alkenyl group that may be substituted," an "alkynyl group that may be substituted," a "cycloalkyl group that may be substituted," an "aryl group that may be substituted," or a "heteroaryl group that may be substituted.")

## 1) Steps 1 and 2

A compound 16-3 can be manufactured from compound 15-1 by the same manufacturing methods as those described in the literature (such as "Comprehensive Organic Transformation," by R.C. Laroque, VCH Publisher Inc., (1989); Organic Reactions (New York), 42, 335-656 (1992); and J. Am. Chem. Soc., 125, 4978 (2003)).

## 2) Step 3

A compound 16-4 can be manufactured from compound 16-3 by the same methods as those described in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

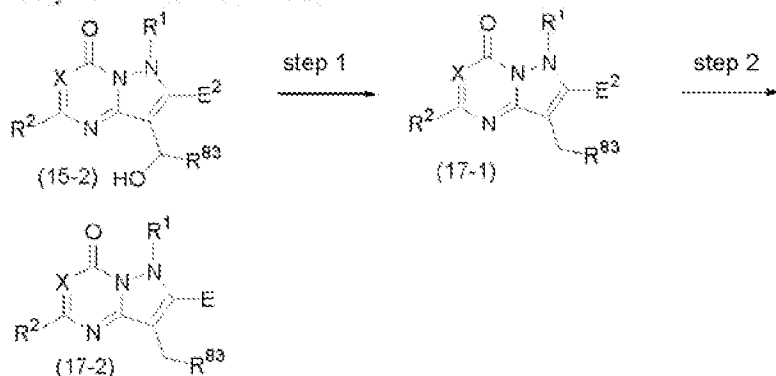
## 0122

## Manufacturing Method 17

Of the compounds expressed by Formula 1, a compound expressed by Formula 17-2, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

## 0123

## Forty-sixth Chemical Formula



(In the formulas, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and E are defined the same as in item 1; E<sup>2</sup> is the same as in Manufacturing Method 13; and R<sup>83</sup> is the same as in Manufacturing Method 15.)

## 1) Step 1

A compound 17-1 can be manufactured from compound 15-2 by the same methods as those described in the literature (such as "Comprehensive Organic Transformation," by R.C. Laroque, VCH Publisher Inc., (1989); J. Org. Chem., 65, 6179 (2000); J. Org. Chem., 58, 6913 (1993); Bull.

Chem. Soc. Jpn., 67, 1107 (1994); and J. Org. Chem., 60, 2430 (1995).

## 2) Step 2

A compound 17-2 can be manufactured from compound 17-1 by the same methods as those described in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

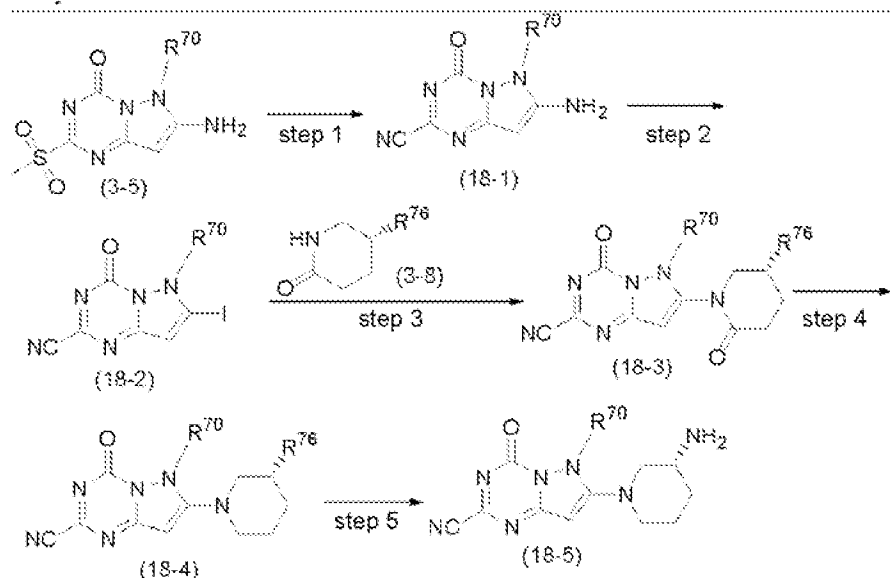
## 0124

### Manufacturing Method 18

Of the compounds expressed by Formula 1, a compound expressed by Formula 18-5, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

## 0125

### Forty-seventh Chemical Formula



(In the formulas,  $R^{76}$  is defined the same as in Manufacturing Method 1, and  $R^{70}$  is the same as in Manufacturing Method 3.)

## 1) Step 1

A compound 18-1 can be manufactured by reacting compound 3-5 with sodium cyanide or potassium cyanide in an inert solvent. The amount in which the sodium cyanide or potassium cyanide is used is usually selected from a range of 0.8 to 5 equivalents with respect to compound 3-5. Examples of the inert solvent include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethylformamide, and mixtures of these solvents. The reaction temperature is selected from a range of about  $-10^{\circ}\text{C}$  to about  $50^{\circ}\text{C}$ .

## 2) Step 2

A compound 18-2 can be manufactured from compound 18-1 by the same method as in step 5 of Manufacturing Method 3.

## 3) Step 3

A compound 18-3 can be manufactured from compound 18-2 by the same method as in step 6 of Manufacturing Method 3.

## 4) Step 4

A compound 18-4 can be manufactured from compound 18-3 by the same method as in step 7 of Manufacturing Method 3.

## 5) Step 5

A compound 18-5 can be manufactured from compound 18-4 by the same methods as those described in the literature (such as Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

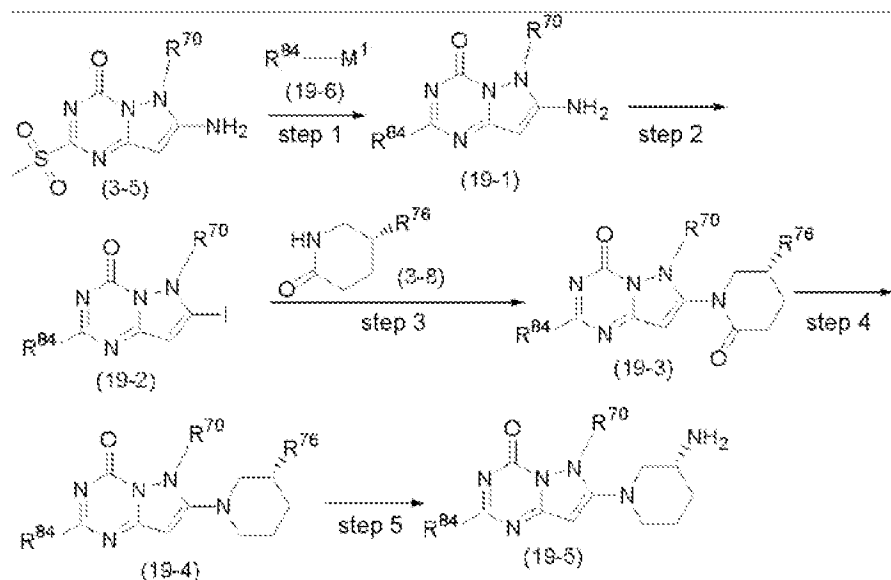
## 0126

## Manufacturing Method 19

Of the compounds expressed by Formula 1, a compound expressed by Formula 19-5, or a salt thereof, can be manufactured by the following method, for example.

## 0127

## Forty-eighth Chemical Formula



(In the formulas,  $R^{76}$  is defined the same as in Manufacturing Method 1;  $R^{70}$  is the same as in Manufacturing Method 3;  $M^1$  is the same as in Manufacturing Method 11; and  $R^{84}$  is an "alkyl group that may be substituted," a "cycloalkyl group that may be substituted," an "aryl group that may be substituted," or a "heteroaryl group that may be substituted.")

## 1) Step 1

A compound 19-1 can be manufactured by reacting compound 3-5 with a compound 19-6 in an inert solvent. The amount in which compound 19-6 is used is usually selected from a range of 3 to 10 equivalents with respect to compound 3-5. Examples of the inert solvent include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *N,N*-dimethylformamide, and mixtures of these solvents. The reaction temperature is selected from a range of about  $-10^{\circ}\text{C}$  to about  $50^{\circ}\text{C}$ . Compound 19-6 can be a commercially available reagent, or can be manufactured by the method described, for example, in *Jikken Kagaku Koza Experimental Chemistry Lectures* (edited by Japanese Chemical Association, Maruzen), Vol. 25.

## 2) Step 2

A compound 19-2 can be manufactured from compound 19-1 by the same method as in step 5 of Manufacturing Method 3.

## 3) Step 3

A compound 19-3 can be manufactured from compound 19-2 by the same method as in step 6 of Manufacturing Method 3.

## 4) Step 4

A compound 19-4 can be manufactured from compound 19-3 by the same method as in step 7 of Manufacturing Method 3.

## 5) Step 5

A compound 19-5 can be manufactured from compound 19-4 by the same methods as those described in the literature (such as *Protective Groups in Organic Synthesis* 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)).

## 0128

In the various manufacturing steps given above, if the raw material compounds in the reactions have reactive groups such as a hydroxyl group, amino group, or carboxyl group, then

these groups at sites other than the site where the reaction is desired can be protected ahead of time with a suitable protective group if necessary, and the protective group is removed after each reaction is conducted or after several reactions are conducted, which allows the desired compound to be obtained. The protective group used to protect a hydroxyl group, amino group, carboxyl group, or the like can be any ordinary protective group used in the field of organic synthetic chemistry, and the introduction and removal of such a protective group may be accomplished according to a standard method (see, for example, the methods described in "Protective Groups in Organic Synthesis," by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

For instance, examples of protective groups for a hydroxyl group include a tert-butyldimethylsilyl group, methoxymethyl group, and tetrahydropyranyl group. Examples of protective groups for an amino group include a tert-butyloxycarbonyl group and benzyloxycarbonyl group. The protective group for a hydroxyl group can be removed by reaction in a solvent such as aqueous methanol, aqueous ethanol, or aqueous tetrahydrofuran in the presence of a base or an acid such as sulfuric acid or acetic acid. In the case of a tert-butyldimethylsilyl group, removal can also be performed in a solvent such as tetrahydrofuran in the presence of tetrabutylammonium fluoride, for example. In the case of a tert-butyloxycarbonyl group, the protective group for the amino group can be removed, for example, by reaction in a solvent such as aqueous tetrahydrofuran, methylene chloride, chloroform, or aqueous methanol in the presence of an acid such as hydrochloric acid or trifluoroacetic acid. In the case of a benzyloxycarbonyl group, removal can be accomplished, for example, by reaction in a solvent such as acetic acid in the presence of an acid such as hydrobromic acid.

#### 0129

Examples of the form in which a carboxyl group is protected include tert-butyl esters, ortho-esters, and acid amides. In the case of a tert-butyl ester, the removal of the protective group is accomplished, for example, by reaction in an aqueous solvent in the presence of hydrochloric acid. In the case of an ortho-ester, the removal is accomplished, for example, by treatment first with an acid and then with an alkali such as sodium hydroxide, in a solvent such as aqueous methanol, aqueous tetrahydrofuran, or aqueous 1,2-dimethoxyethane. In the case of an acid amide, the removal is accomplished by reaction in a solvent such as water, aqueous methanol, or aqueous tetrahydrofuran in the presence of an acid such as hydrochloric acid or sulfuric acid.

#### 0130

The condensed pyrazole derivative expressed by Formula I includes those having a center of optical activity, and therefore these can be obtained as a racemic modification, or it can be obtained as an optically active form when an optically active starting material is used. If necessary, the racemic modification thus obtained can be physically or chemically resolved into optical antipodes by a known method. Preferably, diastereomers are formed from the racemic modification by a reaction using an optical resolution agent. Diastereomers of different form can be resolved by a known method such as fractional crystallization.

#### 0131

The condensed pyrazole derivative or prodrug thereof of the present invention can be made into a salt by, for example, mixing with a pharmaceutically acceptable acid in a solvent such as water, methanol, ethanol, or acetone. Examples of the pharmaceutically acceptable acid include inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, or nitric acid, and organic acids such as acetic acid, propionic acid, oxalic acid, succinic acid, lactic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, maleic acid, fumaric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, or ascorbic acid.

#### 0132

Conceivable applications for the drugs of the present invention are in the treatment of various diseases through their inhibitory action on DPP-IV. The compounds described in this Specification are useful for the inhibition of postprandial hyperglycemia in pre-diabetes, the treatment of non-insulin-dependent diabetes, the treatment of autoimmune diseases such as arthritis and rheumatoid arthritis, the treatment of intestinal mucosal diseases, the stimulation of growth, the inhibition of transplanted organ rejection, the treatment of obesity, the treatment of eating disorders, the treatment of HIV infection, the inhibition of metastasis, the treatment of prostatic hypertrophy, the

treatment of pericementitis, and the treatment of osteoporosis.

#### 0133

When used for treatment, the condensed pyrazole derivative of the present invention, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of these can be administered as a pharmaceutical composition orally or parenterally (such as by intravenous, subcutaneous, or intramuscular injection, or locally, transrectally, percutaneously, or pernasally). Examples of compositions for oral administration include tablets, capsules, pills, granules, dispersions, liquids, and suspensions. Examples of compositions for parenteral administration include water- or oil-based agents for injection, ointments, creams, lotions, aerosols, suppositories, and patches. These formulations can be prepared by a conventionally known technique, and can contain nontoxic or inert carriers or excipients commonly used in the pharmaceutical field.

#### 0134

Although the dose will vary with the individual compounds, the patient's condition, age, body weight, sex, and symptoms, route of administration, and other such factors, the condensed pyrazole derivative of the present invention, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of these is usually administered in a dose of 0.1 to 1000 mg/day, and preferably 1 to 300 mg/day, in one, two, or three portions a day. It may also be given from once every few days to once every few weeks.

#### 0135

The condensed pyrazole derivative of the present invention, prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt of these can also be used together with other agents for the treatment of diabetes.

Working Examples

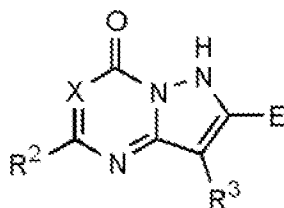
#### 0136

The present invention will now be described in specific terms through reference examples, working examples, and test examples, but the present invention is not limited to or by these examples.

Also, formula:

#### 0137

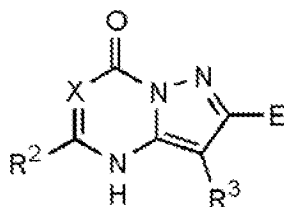
##### Forty-ninth Chemical Formula



will sometimes be expressed as a tautomer thereof, having the following formula.

#### 0138

##### Fiftieth Chemical Formula

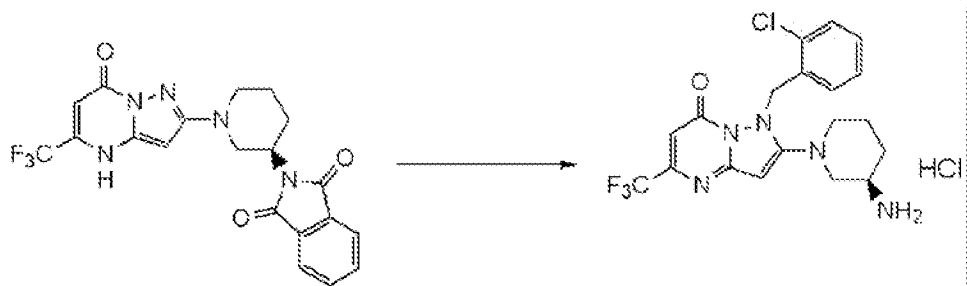


#### 0139

Working Example 1

2-(3R)-3-aminopiperidin-1-yl)-1-(2-chlorobenzyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-7(1H)-one hydrochloride

#### 0140

**Fifty-first Chemical Formula**

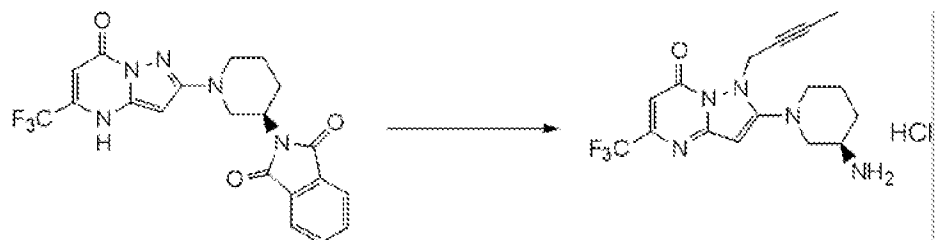
Potassium carbonate (21 mg) and 2-chlorobenzyl bromide (37  $\mu$ L) were added to a dimethylformamide (1 mL) aqueous solution of 2-[(3R)-1-(7-oxo-5-(trifluoromethyl)-4,7-dihydropyrazolo(1,5-a)pyrimidin-2-yl)piperazin-3-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (50 mg), and the system was heated and stirred for 30 minutes at 120°C. The reaction solution was cooled to 25°C, after which water was added, and the solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and with saturated brine, after which it was dried with sodium sulfate, filtered, and then concentrated under reduced pressure. A methanol solution (0.2 M, 2 mL) of hydrazine monohydrate was added to the residue thus obtained, and the system was stirred for 12 hours at 25°C, and then for another 4 hours at 60°C. The reaction solution was cooled to 25°C, a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added, and the solution was extracted with chloroform. The residue thus obtained was refined by preparative thin layer chromatography (silica gel:chloroform/methanol = 10/1), and 4N hydrochloric acid/ 1,4-dioxane (1 mL) was added to the solid thus obtained, stirred for 10 minutes, and concentrated under reduced pressure, which gave the targeted substance (15 mg) in the form of a white solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.40-7.31 (m, 1H), 7.29-7.11 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.66-5.55 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.73-3.56 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.36-3.15 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 1H).

MS (ESI+) 426 ( $M^+$ , 100%).

**0141****Working Example 2**

2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-but-2-in-1-yl-5-(trifluoromethyl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-7(1H)-one hydrochloride

**0142****Fifty-second Chemical Formula**

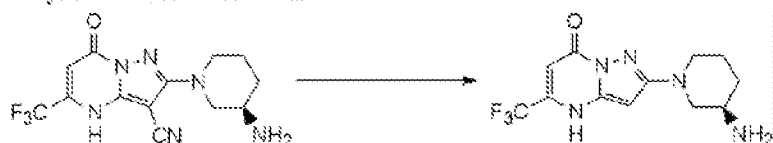
Synthesis was carried out by the same method as in Working Example 1, which gave the titled product (23 mg) in the form of a white solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 6.38 (s, 1H), 5.04-4.86 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.51-3.36 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.62 (s, 3H).

**0143****Working Example 3**

2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-(trifluoromethyl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-7(4H)-one

**0144**

**Fifty-third Chemical Formula**

A mixed solution (40 mL) of concentrated sulfuric acid/water (v/v = 1/1) and 2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-oxo-5-(trifluoromethyl)-4,7-dihydropyrazolo(1,5-a)pyrimidin-3-carbonitrile (2.0 g) was heated and stirred for 4 hours at 130°C. The reaction solution was cooled to 0°C, after which water was added and sodium hydroxide was added a little at a time, to adjust the pH of the solution to between 7 and 8. The sediment thus produced was filtered off, washed with water, and then dried under reduced pressure, which gave the targeted substance (1.5 mg) in the form of a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 5.88 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.43-3.18 (m, 4H), 2.68-1.94 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H).

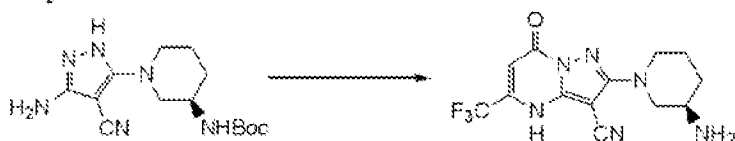
MS (ESI+) 302 (M+1, 47%).

**0145**

Working Example 4

2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-oxo-5-(trifluoromethyl)-4,7-dihydropyrazolo(1,5-a)pyrimidin-3-carbonitrile

**0146**

**Fifty-fourth Chemical Formula**

An acetic acid (60 mL) solution of tert-butyl(3R)-1-[(3-amino-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl)piperidin-3-yl] carbamate (3.6 g) and 4,4,4-trifluoroacetate (1.7 mL) was stirred for 5 hours at 100°C. The reaction solution was cooled to 25°C, and the sediment thus produced was filtered off and washed with acetic acid. Water was added to the white solid thus obtained, triethylamine was added to adjust the pH to between 7 and 8, and the solution was extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried with sodium sulfate, filtered, and then concentrated under reduced pressure, which gave the targeted substance (2.1 g) in the form of a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.60-4.48 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 1H), 3.59-3.35 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

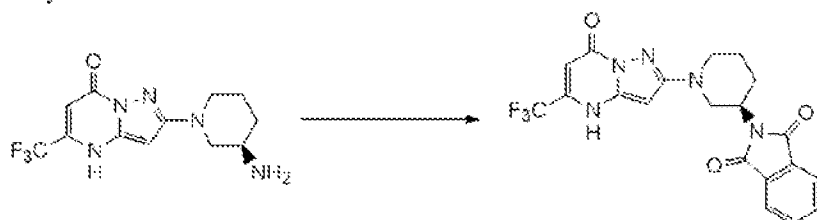
MS (ESI+) 323 (M+1, 40%).

**0147**

Reference Example 1

2-[(3R)-1-[7-oxo-5-(trifluoromethyl)-4,7-dihydropyrazolo(1,5-a)pyrimidin-2-yl]piperidin-3-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

**0148**

**Fifty-fifth Chemical Formula**

A 1.8% sodium carbonate aqueous solution (26 mL) and THF (2 mL) were added to 2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-(trifluoromethyl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-7(4H)one (1.2 g) and N-carboethoxyphthalimide (960 mg), and the system was stirred at 25°C for 16 hours, after which water

was added to the reaction solution and extraction was performed with ethyl acetate. The organic layer was washed with a 10% potassium hydrogencarbonate aqueous solution and saturated brine, dried with sodium sulfate, filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue thus obtained was refined by silica gel column chromatography (silica gel:hexane/ethyl acetate = 1/3 to 0/1), which gave the targeted substance (910 mg) in the form of a pale yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.89-7.82 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 1H).

MS (ESI+) 432 ( $M+1$ , 100%).

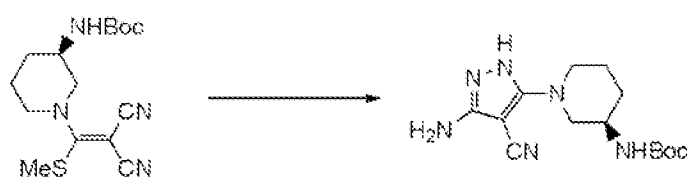
**0149**

Reference Example 2

tert-butyl [(3R)-1-(3-amino-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl)piperidin-3-yl]carbamate

**0150**

**Fifty-sixth Chemical Formula**



Hydrazine monohydrate (1.8 mL) was added to an ethanol (125 mL) solution of tert-butyl [(3R)-1-(2,2-dicyano-1-(methylthio)vinyl)piperidin-3-yl] carbamate (8.0 g), and the system was heated and refluxed for 1.5 hours. The reaction solution was cooled to 25°C and concentrated under reduced pressure, and the residue thus obtained was azeotropically distilled three times with toluene, which gave the targeted substance (7.7 g) in the form of a white amorphous substance.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3.76-3.65 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.41-1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 307 ( $M+1$ , 57%).

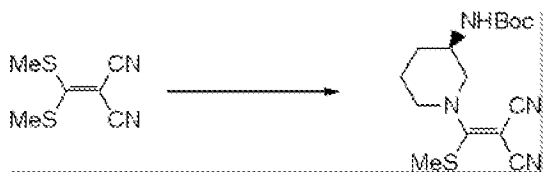
**0151**

Reference Example 3

tert-butyl [(3R)-1-(2,2-dicyano-1-(methylthio)vinyl)piperidin-3-yl]carbamate

**0152**

**Fifty-seventh Chemical Formula**



An ethanol (80 mL) solution of 2-(dimethylthio)methylidene]malonitrile (10.0 g) and (R)-tert-3-butyl piperidin-3-ylcarbamate (11.76 g) was stirred for 4 hours at 100°C. The reaction solution was cooled to 25°C and then concentrated under reduced pressure, which gave the targeted substance (18.1 g) in the form of a pale yellow amorphous substance.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.60-4.48 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 1H), 3.59-3.35 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

MS (ESI+) 323 ( $M+1$ , 40%).

**0153**

Test Example

Test for Measuring In Vitro DPP-IV Inhibitory Effect

Human serum containing DPP-IV enzyme was used in an experiment after being diluted with an assay buffer (25 mM Tris-HCl, 140 mM NaCl, 10 mM KCl, pH 7.9) (bovine serum: final dilution

5 times; human serum: final dilution 10 times). Solutions of each test compound in various concentrations were each added, the resulting mixture was incubated at room temperature, and then a substrate (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide, Peptide Laboratories) was added so that the final concentration would be 100  $\mu$ M, and the reaction was carried out at room temperature. Acetic acid was added to the reaction mixture so that the final concentration would be 12.5%, which halted the reaction. The fluorescent intensity at an excitation wavelength of 360 nm and a measurement wavelength of 460 nm was measured with a fluorescent plate reader. The compound concentration at which 50% inhibition was attained was calculated as the  $IC_{50}$  value from enzyme inhibitory activity obtained when test compounds of a number of concentrations were added.

**0154**

The compounds of the working examples were subjected to this test, the results of which are given in Table 1.

**0155****Table 1**

Test compound	DPP-IV inhibitory activity
	$IC_{50}$ (nM)
Working Example 1	893
Working Example 2	891

(51) Int. Cl.			FI		Theme code (reference)	
A 61 P	5/48	(2006/01)	A 61 P	3/10		
A 61 P	5/50	(2006/01)	A 61 P	5/48		
A 61 P	43/00	(2006/01)	A 61 P	5/50		
			A 61 P	43/00	111	
			A 61 P	43/00	123	
			C 97 M	7/00		

## F terms (reference)

4C050	AA01	BB05	CC08	EE03	FF02	FF03	GG03	GG04	HH04	
4C086	AA01	AA02	AA03	CB06	GA16	MA01	MA04	NA14	ZA66	ZB21
	ZC02	ZC03	ZC20	ZC21	ZC35	ZC41				